

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Markéta Svojanovská

Animální modely schizofrenie zaměřené na NMDA receptory

Animal models of schizophrenia based on NMDA receptors

Bakalářská práce

Školitel: Doc. RNDr. Aleš Stuchlík, Ph.D.

Fyziologický ústav Akademie věd České republiky

Praha 2014

Poděkování:

Ráda bych poděkovala svému školiteli Doc. RNDr. Aleši Stuchlíkovi, Ph.D. za vstřícnost, rady a pomoc, kterou mi během psaní této práce poskytl a dále všem, kdo mě při psaní podporovali.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR č. NT13386.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 5. 5. 2014,

Podpis:

Abstrakt

Glutamát představuje hlavní excitační neuropřenašeč v mozku savců, je zodpovědný za zpracování informací, a také za učení a paměť. Jeho koncentrace musí být udržovány ve správném fyziologickém rozmezí, jelikož nedostatek i nadbytek glutamátu může způsobit narušení správných nervových funkcí. Glutamát aktivuje velkou rodinu glutamátových receptorů, do které patří i ionotropní glutamátové NMDA receptory. Zjistilo se, že správná funkce NMDA receptorů je nezbytná pro učení a paměť, vývoj a činnost mozku, a v neposlední řadě je jejich snížená funkce považována za možný faktor patogeneze schizofrenie. Hypotéza hypofunkce NMDA receptorů je založená na tom, že non-kompetitivní antagonisté NMDA receptorů jako je ketamin, fencyklidin nebo dizocilpin (MK-801) u zdravých lidí navozují symptomy podobné schizofrenii a zhoršují psychotické stavy u schizofrenních pacientů, proto se často používají u zvířat k navození schizofrenii-podobných příznaků u animálních modelů. Všechny tyto studie přispívají nejenom k lepšímu pochopení etiologie a patofyziologie schizofrenie, ale i k vývoji nových a účinnějších antipsychotik.

Klíčová slova: glutamát, schizofrenie, paměť, NMDA receptory, hypoglutamatergní animální modely

Abstract

Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system responsible for information processing including learning and memory. Its concentration must be maintained at the correct physiological levels because a deficiency or an excess of glutamate can cause variety of disruptions of CNS function. Glutamate acts also via the NMDA receptor, a specific type of ionotropic glutamate receptor. A number of studies have suggested that glutamatergic NMDA receptors play an important role in an ability to learn, memory, brain development and brain function. Importantly, their reduced function is considered as a possible factor for the pathogenesis of schizophrenia. The NMDA receptor hypofunction hypothesis settles on findings that non-competitive NMDA receptor antagonists such as ketamine, phencyclidine and dizocilpine (MK-801) can induce schizophrenic-like symptoms in healthy individuals and exacerbates symptoms in schizophrenic patients; therefore they are often used in animals to induce schizophrenia-like behavior. All these animal models contribute to a better understanding of the etiology and pathophysiology of schizophrenia and may serve as a useful tool in searching for new antipsychotic agents.

Key words: glutamate, schizophrenia, memory, NMDA receptors, hypoglutamatergic animal models

Seznam zkratek

4E-BP1	Eukaryotický translační iniciační faktor 4E-vazebný protein 1
5-HT2, 5-HT2A/2C	Podtypy serotoninových receptorů
8-OH-DPAT	8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin
(S)-WAY 100135	(S)-N-tert-butyl-3-(4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl)-2-phenylpropanamide dihydrochloride
BAY36-7620	(3aS,6aS)- 6a-Naphtalen-2-ylmethyl-5-methyliden-hexahydro-cyclopental[c]furan-1-on
CNQX	6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione
CREB	cAMP response element-binding protein
D1, D2	Podtypy dopaminových receptorů
D - AP5	2-amino-5-phosphonopentanoic acid
eIF4E	Eukaryotický translační iniciační faktor 4E
ErbB4	Receptor tyrosine-protein kináza
LTP	Long-term potentiation; dlouhodobá potenciace
LY354740	Eglumegad
LY379268	(-)-2-oxa-4-aminobicyclo[3.1.0]hexane-4,6-dicarboxylic acid
M100907	Volinanserin
MAP2	Microtubule-associated protein 2
MK-801	Dizocilpin
NBQX	2,3-dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo(F)quinoxaline
NMDA receptory	N-methyl-D-aspartátové receptory
NRG1	Neuregulin 1
NS3763	5-carboxyl-2,4-di-benzamido-benzoic acid
PCP	Fencyklidin (<i>phencyclidine</i>)
PFC	Prefrontální kortex
PSD-95	Postsynaptic density protein 95
SIB-1757	6-methyl-2-(phenylazo)-3-pyridinol
SIB-1893	(E)-2-methyl-6-(2-phenylethenyl)pyridine
UBP296	(RS)-1-(2-Amino-2-carboxyethyl)-3-(2 carboxybenzyl)pyrimidine-2,4-dione
WAY- 100635	N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridyl)cyclohexanecarboxamide

Obsah

1. Úvod	1
2. Učení a paměť, vyšší nervové funkce	2
2.1. Definice	2
2.2. Rozdělení paměti	2
2.2.1. Krátkodobá a pracovní paměť	2
2.2.2. Dlouhodobá paměť	3
2.3. LTP – Mechanismus dlouhodobé paměti	4
3. Glutamátové receptory	6
3.1. Glutamátové metabotropní receptory (mGluRs)	7
3.2. Glutamátové ionotropní receptory (iGluRs)	7
3.2.1. NMDA receptory	8
3.2.2. Agonisté a antagonisté NMDA receptorů	9
3.2.3. Hypofunkce NMDA receptorů	10
3.2.4. Excitotoxicita	11
4. Schizofrenie	12
5. Animální modely schizofrenie zaměřené na NMDA receptory	12
5.1. Farmakologické animální modely	13
5.1.1. Glutamátergní modely	13
5.1.1.1. Ketamin	14
5.1.1.2. Fencyklidin (PCP)	14
5.1.1.3. Dizocilpin (MK-801)	15
5.2. Neurovývojové animální modely	17
5.3. Genetické animální modely	18
6. Závěr	20
7. Seznam literatury	21

1. Úvod

Paměť je pro všechny živé organismy jednou z nejdůležitějších vlastností, nezbytnou pro přežití. Dělíme ji dle nejrůznějších kritérií na krátkodobou, dlouhodobou, deklarativní, nedeklarativní, sémantickou a episodickou. Mozek obsahuje celou řadu paměťových systémů, které fungují na základě specificky kódovaných impulzů. Synapse – spojení mezi neurony nám v mozku přibývají, a přenos mezi nimi se zesiluje, pokud se něčemu učíme. Obecně je za nervový substrát paměti považována synaptická plasticita, především tzv. dlouhodobá potenciace (viz níže, přehled viz Stuchlik, 2014). Informace mezi synapsami přenášejí neuropřenašeče. Tato práce je zaměřená na hlavní excitační neuropřenašeč glutamát a na NMDA podtyp glutamátových receptorů a to z hlediska funkce těchto receptorů v synaptické plasticitě a také z hlediska narušené funkce těchto receptorů v animálních modelech schizofrenie.

Schizofrenie je vážné duševní onemocnění, které narušuje vnímání reality. Jedná se o heterogenní poruchu, charakterizovanou jako skupinu kognitivních, emočních a behaviorálních poruch, které se nejčastěji začínají projevovat mezi 16. – 25. rokem života. Mezi symptomy této nemoci patří kognitivní deficit, poruchy v sociálních interakcích, katatonie, apatie, halucinace, bludy či deprese. Bylo navrženo, že narušení glutamátergní neurotransmise přes NMDA receptory a jejich hypofunkce by se mohla podílet na vzniku schizofrenie. V hypoglutamátergním animálním modelu schizofrenie byly pozorovány změny v chování, např. hyperaktivita a zhoršené kognitivní funkce. Glutamátergní hypotézu podporují jednak *post mortem* studie, které v mozku pacientů objevily změny v metabolismu glutamátu, jehož nadbytek může mj. působit toxicky. A také fakt, že non-kompetitivní antagonisté NMDA receptorů jako je ketamin, fencyklidin a dizocilpin u zdravých jedinců navozují schizofrenní symptomy a u pacientů se schizofrenií jejich psychotické stavy zhoršují. Právě non-kompetitivní antagonisté NMDA receptorů se používají k farmakologickému navození schizofrenii podobného chování u různých druhů zvířat a tyto animální modely poté slouží k lepšímu objasnění etiologie a patologie této nemoci a také k vývoji a validaci potenciálních nových antipsychotik.

Byla vytvořena řada animálních modelů schizofrenie, které dělíme do podskupin – na farmakologické, neurovývojové a genetické. Každá skupina modelů je založená na odlišné metodice a navozuje symptomy schizofrenie jiným způsobem. Toto onemocnění je však natolik komplexní a je složité jeho příznaky u zvířat pozorovat, že neexistuje žádný „univerzální“ animální model, který by zahrnoval všechny jeho symptomy.

Cílem této práce bylo podat rešerši o některých typech a mechanismech učení a paměti, které jsou často zprostředkovány právě glutamátergní neurotransmisí, o vybraných fyziologických fenoménech souvisejících s glutamátem a NMDA podtypem glutamátových receptorů (jako je např. dlouhodobá potenciace či naopak excitotoxicita) a dále o roli snížené funkce glutamátu ve schizofrenii a reprezentativních animálních modelech schizofrenie založených právě na glutamátové hypofunkci. Fyziologie a patofyziologie glutamátu je tedy jednotícím prvkem této rešerše.

2. Učení a paměť, vyšší nervové funkce

2.1. Definice

Učení a paměť řadíme mezi psychické procesy. Skládají se z mnoha mechanismů, které napomáhají kódování, konsolidaci, uchovávání a vybavování si vzpomínek a myšlenek. Jedná se o časově posloupné procesy, které na sebe navazují a které se zjednodušeně dají rozdělit na ukládání (učení) – udržování (retence paměti) – vybavování. Podkladem paměti jsou paměťové stopy (engramy – tento termín zavedl německý badatel Richard Semon ve 20. letech minulého století), které vznikají díky zážitkům (Höschl et al., 2003). Právě paměť je u schizofrenních pacientů signifikantně zhoršená a závažnost tohoto zhoršení neovlivňuje věk, léčba, délka nemoci, životní úroveň pacienta ani závažnost psychopatologie (Aleman et al., 1999).

Na základě interakcí s vnějším prostředím a díky tvorbě a zesílení funkce trvalých synaptických spojení probíhá učení. Podle hypotézy synaptické plasticity jsou v mozku uložené paměťové stopy a na základě změn a úprav synaptických spojů se mění synaptická účinnost a množství synapsí (Hebb, 1949). Učení dělíme do několika druhů. Hlavní dělení je na neasociativní, kam můžeme zařadit habituaci a senzitivizaci, a asociativní učení, kam patří podmíněné a nepodmíněné reflexy. Podmíněný reflex je základem pro klasické podmiňování, existují ovšem i další formy, jako je operantní podmiňování, latentní učení s organizací poznatků do kognitivních map, učení vzhledem, imprinting či sociální učení (Tetzlaff et al., 2012).

2.2. Rozdělení paměti

Lidskou paměť dělíme do několika kategorií. Podle doby, jakou jsou informace k dispozici, ji můžeme rozdělit na senzickou, která je schopna udržet informace po dobu desetin sekund, krátkodobou, ta uchovává informace v řádu sekund až minut, a dlouhodobou, která je schopná si vzpomínku udržet po dobu dnů, týdnů, měsíců nebo i po celý život. Limbický systém je v mnoha případech paměti patrně hlavní místo, kde se krátkodobá paměť mění v dlouhodobou. Přes něj vstupují informace do koncového mozku, kde se mohou opětovně kódovat (Morris, 2013). Fixace krátkodobé vzpomínky do dlouhodobé paměťové stopy se nazývá konsolidace. To, že se dá krátkodobá paměť odlišit od dlouhodobé, je jeden z nejstarších a nejvíce akceptovaných faktů ohledně paměti. Toto rozlišení patrně reflektuje organizaci mozku, což odpovídá skutečnosti, že pacienti s amnéziemi mají často intaktní krátkodobou paměť, ale zhoršenou paměť dlouhodobou (Drachman a Arbib, 1966).

2.2.1. Krátkodobá a pracovní paměť

Zvláštní forma krátkodobé paměti je paměť pracovní. Pracovní paměť je vlastně teoretickým konstruktem vyvinutým původně v neuropsychologické disciplíně, ale dnes významně proniká do řady behaviorálních věd. Je důležitá pro udržování a manipulaci s malým množstvím dočasných informací,

což je nezbytné pro komplexní kognitivní funkce jako je porozumění a učení (Baddeley, 1992). Díky pracovní paměti je možné dělat dvě věci najednou nebo plánovat a řešit problémy. Právě neuropsychologové Alan Baddeley a Graham Hitch představili vlivný model pracovní paměti, který definuje tři hlavní komponenty pracovní paměti: vizuálně-prostorový náčrtník (*visuospatial sketchpad*), fonologickou smyčku (*phonological loop*) a centrální výkonnostní smyčku (*central executive loop*) (Baddeley, 2000). Jako ilustrativní příklad lze uvést důležitost fonologické smyčky v učení dalších forem nových slov, na což poukázala studie s dětmi, dospělými a neuropsychologickými pacienty, z níž autoři vyvodili, že primární důvod pro její vznik je skladování neznámých zvukových vzorů zatímco se tvoří permanentní paměťové záznamy (Baddeley et al., 1998). Pro uchovávání a následné používání informací, které řídí další činnosti, je důležitá prefrontální kůra (*prefrontal cortex*, PFC) (Seamans et al., 1995). Zobrazovací data z lidských studií naznačila, že se na aktivním udržování informací v krátkodobé pracovní paměti podílí právě PFC (Cohen et al., 1997). Zdá se, že integrita aktivních paměťových stop v rámci PFC je regulována aktivitou dopaminového systému, jelikož destrukce dopaminových zakončení v PFC narušuje výkony úloze zpožděné alternace (angl. *delayed-alternation task*) (Brozoski et al., 1979). Navíc studie ukázaly, že podávání vysokých dávek antagonistů D1 receptorů do PFC také zhoršuje výkony v úlohách vyžadujících zpožděnou odpověď (angl. *delayed response tasks*) (Sawaguchi et al., 1988). V pracovní paměti je pravděpodobně také zapojen hipokampus, což ukázala studie Oltona a kolegů (Olton et al., 1979).

2.2.2. Dlouhodobá paměť

Dlouhodobá paměť není jednotlivý celek, ale skládá se z několika složek, které zprostředkovávají různé části mozku. Podle obsahu jí dělíme na deklarativní (explicitní) a nedeklarativní (implicitní). Deklarativní paměť obsahuje symboly, slova, příběhy, události a je závislá především na funkci hipokampu (Squire, 1992). Nedeklarativní paměť obsahuje neuvědomělé zkušenosti ovlivňující chování (např. motorické dovednosti). Nepotřebujeme vědomé úsilí, aby se vytvořila, a závisí na funkci mozečku, amygdaly, kůry mozkové a striatu (Höschl et al., 2003). Deklarativní paměť se dále dělí do dvou podtypů – na sémantickou a episodickou paměť. Sémantická paměť zahrnuje ukládání a vybavování si obecných faktů o světě a je nezbytná pro porozumění slovům, verbálním symbolům a různým jazykům, zatímco episodická paměť přijímá a vyvolává specifické vzpomínky, to, co, kdy a kde se stalo, a obsahuje vzpomínky na osobní zkušenosti a zážitky (Tulving, 1984). Především u episodické paměti se předpokládá klíčová role hipokampu.

Oddělení úkolů, které závisí na sémantické paměti od těch, co závisí na episodické paměti, bylo pozorováno jak v laboratorních experimentech, tak v klinické praxi. Z toho plyne hypotéza, že tyto dva typy paměti představují funkčně oddělené systémy (Tulving, 1984). To také podporují výsledky studie tří pacientů s amnézií s průměrnou inteligencí, kteří byli schopni naučit se fakta, ale

nemohli si zapamatovat události, které se staly. Měli tedy zachovanou sémantickou, ale nenarušenou episodickou paměť (Vargha-Khadem et al., 1997). Tulving a Markowitsch vyvinuli pro třídění deklarativní paměti svůj systém. Jejich „episodická teorie“ říká, že sémantická a episodická paměť jsou dva podsystemy deklarativní paměti, které ovšem neexistují paralelně, ale jsou vsazené do sebe a episodická paměť nemůže existovat bez sémantické (Tulving a Markowitsch, 1998).

Další otázkou zůstává, jestli je episodická paměť čistě lidská záležitost. Někteří vědci tvrdí, že uchovávání a následné vybavování všech episodických informací je za hranicemi paměti zvířat (Tulving a Markowitsch, 1998). Nicméně jiná, pozdější práce ukázala, že si sojky křovinné (*scrub jays*; *Aphelocoma coerulescens*) pamatují **co, kdy a kde** uložily k jídlu (Clayton a Dickinson, 1998) a reprezentují tedy tři klíčové aspekty episodické paměti. Vzhledem k faktu, že episodická paměť byla původně definována včetně vědomé komponenty, bývá tato schopnost u zvířat označována jako „paměť podobná episodické“ (*episodic-like memory*).

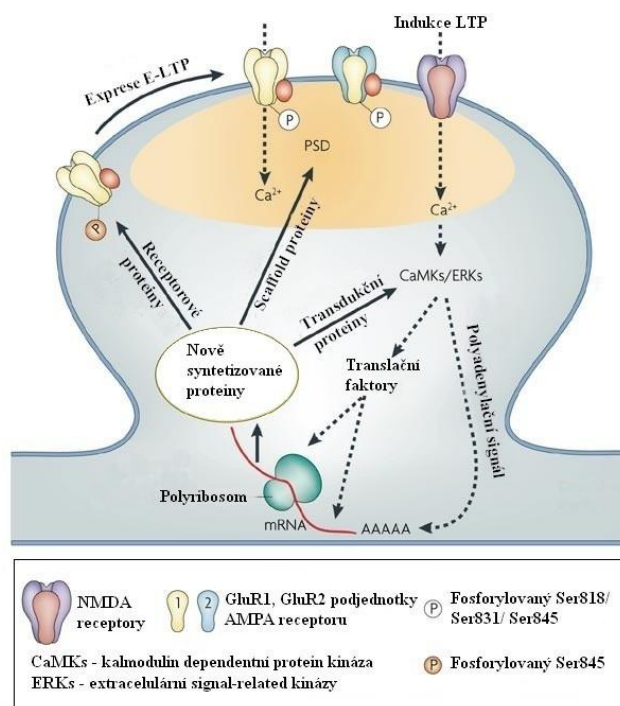
Nedeklarativní učení a paměť lze dále rozdělit na paměť procedurální, neasociativní učení, asociativní učení (klasické a operantní podmiňování) a *priming*. V procedurální paměti se kódují motorické dovednosti, získané postupným tréninkem a nezávislé na vědomí. Asociativní učení se obecně dělí na klasické a operantní podmiňování. V primingu se jedná o nevědomé zapamatování si věcí či objektů, což má na starosti neokortex (Höschl et al., 2003).

2.3. LTP – Mechanismus dlouhodobé paměti

Horký kandidát na substrát dlouhodobé paměti byl objeven a popsán jako LTP - dlouhodobá potenciace (*long-term potentiation*). První úplný popis LTP nabízí studie Bliss a Lomo (1973). Zjistili, že vysokofrekvenční stimulace v perforující dráze (hlavní aferentující dráze hipokampu) anestetizovaných králíků působí trvalé zvýšení účinnosti synaptického přenosu v granulárních buňkách *gyrus dentatus* (Bliss a Lomo, 1973). LTP je patrně nejvýraznější právě v hipokampální formaci (Racine et al., 1983). Nesčetné studie ukazují důležitost neuopřenašeče glutamátu a s ním asociovaných receptorů, ačkoliv existuje i non-NMDA-dependentní LTP. Glutamátové NMDA receptory jsou rozhodující pro indukci LTP (Collingridge et al., 1983). K aktivaci těchto receptorů dochází po vysokofrekvenční stimulaci neuronu a depolarizaci membrány přes AMPA receptory. Tím se odstraní Mg^{2+} iont z ústí iontového kanálu NMDA receptoru, který za normálního membránového potenciálu brání vtoku Ca^{2+} a dalších kationtů do postsynaptického neuronu (Bliss a Collingridge, 1993). Díky vstupu Ca^{2+} iontů dojde k aktivaci kináz, mezi které patří i kalmmodulin-dependentní protein-kináza II (CaMKII), protein-kináza A (PKA), protein-kináza C (PKC), nebo fosfatidylinositol-3-kináza (PI-3K), změni se jejich vlastnosti, spustí se další kaskády a dojde ke zvýšení účinnosti synapsí, tedy ke zvětšení postsynaptických potenciálů. Větší aktivita CaMKII způsobí fosforylaci AMPA receptorů čímž se zvýší jejich citlivost a díky CaMKII navozeným změnám v proteinech asociovaných s cytoskeletem (fosforylace proteinu MAP2, neurofilamentu L) se zvýší recyklace

AMPA receptorů a jejich inserce do membrány. Aktivace PKA vede k aktivaci transkripčních faktorů jako je CREB a k následné translaci. Bylo prokázáno, že indukce LTP je inhibována aktivátory PKA (Lynch, 2004). LTP má dvě fáze. Časná fáze (E-LTP) trvá 2-3 hodiny, nevyžaduje syntézu nových proteinů, je navozena jednorázovou vysokofrekvenční stimulací a dochází v ní k uvolňování mediátorů. Dlouhotrvající fáze (L-LTP) přetrvává několik hodin, musí dojít k více stimulacím a navíc vyžaduje syntézu nových proteinů (Lynch, 2004). Bylo zjištěno, že aktivace PI-3K je důležitá spíše pro navození časně fáze LTP (Sanna et al., 2002).

Klíčovou molekulou pro udržovací fázi dlouhodobé potenciace a také pro řadu typů dlouhodobé paměti je proteinkináza Mzeta (PKMzeta), což je atypická forma PKC s konstitutivní aktivitou, postrádající regulační podjednotku (Pastalkova et al., 2006, Serrano et al., 2008). Bylo rovněž prokázáno, že učení může u potkanů vést přímo k indukci LTP při absenci exogenního tetanického dráždění synapse (Whitlock et al., 2006).



Obr. 1. Schematické znázornění LTP. Stimulace NMDA receptorů umožní vstup Ca^{2+} , což aktivuje příslušné kinázy, které spustí fosforylaci a aktivaci translačních faktorů (eIF4E, 4E-BP1, CREB) a zahájí se translace mRNA. Tato lokální syntéza bílkovin zvyšuje množství potřebných receptorů a ostatních proteinů (převzato a upraveno z Derkach et al., 2007).

Hipokampální LTP jako buněčný model neuronální plasticity (Bliss a Lomo, 1973) tedy vyžaduje aktivaci NMDA receptorů. Jejich dysfunkce například díky aplikaci látky D-AP5 nebo MK-801 blokuje hipokampální LTP a zhoršuje prostorové učení (Morris et al., 1986, Coan et al., 1987). Neustále probíhají experimenty, které se snaží objasnit, jak přesně by NMDA receptory mohly

ovlivňovat LTP, paměť a různé druhy učení. Farmakologické studie jsou doplněny dalšími, ve kterých jsou NMDA receptory upraveny geneticky. Například Tsien s kolegy (Tsien et al., 1996) vytvořili myši s delecí NR1 podjednotky, omezenou na hipokampální oblast CA1. V této oblasti myši nevykazovaly žádnou LTP, zatímco LTP v *gyrus dentatus* a oblasti neokortexu probíhala normálně. Pro zjištění role synaptické plasticity v hipokampu byly těmto zvířatům vhojeny nahrávací elektrody. Ukázalo se, že myši mají signifikantně sníženou specifitu individuálních aktivních polí místových neuronů v hipokampu (*place cells*), hlavních buněk kódujících prostorovou reprezentaci, považovanou za součást deklarativní paměti (McHugh et al., 1996). Podle další studie se NMDA receptory účastní exprese LTP zvýšením podílu receptorů, které obsahují pravděpodobně palmitoylovanou podjednotku NR2B (Hayashi et al., 2009). U myši působí delece podjednotky NR2A jak blokádu LTP, tak zhoršené výkony v prostorovém učení (Sakimura et al., 1995). Genetické i farmakologické poruchy v signalizaci přes metabotropní mGlu5 receptor mohou také vést ke zhoršené LTP v hipokampu a v ostatních částech mozku. Například mGlu5-*knockout* myši vykazují sníženou LTP v hipokampu, která může být obnovena stimulací PKC (Jia et al., 1998). Tyto myši mají také zhoršené schopnosti v paměťových úlohách, které závisí na NMDA receptorech (Lu et al., 1997). Studie, které využívají specifické antagonisty skupiny I mGluR a *knockout* myši navrhly zapojení mGlu1 receptoru jak v LTP (Aiba et al., 1994), tak v dlouhodobé depresi (LTD) (Conquet et al., 1994).

Výzkumy mechanismů, které zahrnují účast NMDA receptorů v synaptické plasticitě, by mohly mít vliv i na vývoj nových léčiv, které by dokázaly zvýšit činnost paměti, např. u kognitivních poruch a demencí, což naznačuje fakt, že farmakologická blokáda NMDA receptorů (Morris et al., 1986), stejně jako blokáda molekulárně-genetickými technikami (Tsien et al., 1996), působí u zvířat zhoršení učení. Také bylo ukázáno, že transgenní exprese podjednotky NMDA receptoru zvyšuje jeho funkci a může zlepšit učení a paměť (Tang et al., 1999).

3. Glutamátové receptory

Glutamát je kyselá aminokyselina, představující hlavní excitační neuropřenašeč v mozku savců (Olney a Sharpe, 1969). Za zmínku stojí, že glutamát je poměrně běžným produktem buněčného metabolismu. První studie, která nastínila, že glutamát může fungovat právě jako neuropřenašeč, byla realizována roku 1960 (Curtis et al., 1960). Ovšem až do poloviny roku 1980 se předpokládalo, že glutamát působí pouze přes ionotropní, tedy rychlé glutamátové receptory. Po objevu faktu, že jsou glutamátové receptory spojené se stimulací tvorby inositoltrisfosfátu (Sladeczek et al., 1985) se začaly objevovat další důkazy o tom, že existují glutamátové receptory, které jsou přímo spojené s tvorbou druhých posílů přes G-proteiny. Od té doby je jisté, že glutamát aktivuje také velkou rodinu receptorů, označovanou jako metabotropní glutamátové receptory (mGluRs), které jsou spřaženy s efektorovými systémy přes G-proteiny.

3.1. Glutamátové metabotropní receptory (mGluRs)

Pátrání po molekulární identitě receptorů spřažených s G-proteiny (GCPR) vyvrcholilo naklonováním receptoru, který je nyní známý jako mGlu1 receptor (Houamed et al., 1991). V následujících pěti letech byly naklonovány další savčí receptory a dnes je známo osm mGlu receptorů (mGluR1-8), které na základě homologie sekvencí jejich aminokyselin, mechanismu signální transdukce a farmakologie řadíme do tří skupin (skupina I, II a III) (Conn a Pin, 1997). Distribuce a funkce těchto receptorů je různá. Například mGluR2 a mGluR3 byly ve vysokých hustotách objeveny v cerebrálním kortexu a limbických oblastech (Phillips et al., 2000, Tamaru et al., 2001), zatímco mGluR6 byl nalezen v retině (Vardi et al., 2000).

Existují ligandy, které se všemi typy receptorů interagují. Agonisté jsou látky, které se váží na receptor a vyvolávají s ním účinek. Mezi agonisty mGluR řadíme například glutamát, ibotenát nebo quisqualát (Conn a Pin, 1997). Selektivní agonisté mGlu2/3 receptorů jsou například LY354740 a LY379268 (Cartmell et al., 1999). Antagonisté se na receptor sice váží, ale neaktivují jej a různými mechanismy brání účinkům agonisty. Nekompetitivní antagonisty pro mGluR1 je například BAY36-7620 (Carroll et al., 2001) a pro mGluR5 SIB-1757 a SIB-1893 (Varney et al., 1999).

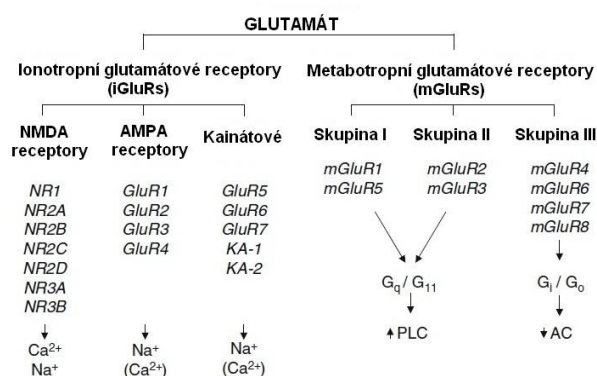
Výzkumy na buněčné úrovni ukazují, že *in vivo* manipulace s mGluRs může ovlivnit efekty antagonistů ionotropních NMDA receptorů. Například se zjistilo, že existuje synergismus mezi mGluRs a NMDA receptory na úrovni chování. A to takový, že antagonisté mGluRs zvyšují účinky antagonistů NMDA receptorů v úkolech pracovní paměti (Homayoun et al., 2004). Jiná studie z naší laboratoře ukázala, že agonisté mGlu5 receptorů zlepšují kognitivní poruchy v úloze aktivního vyhýbání se místu (*active allothetic place avoidance*, AAPA, kolotočové bludiště) v animálním modelu schizofrenie navozeném dizocilpinem (MK-801), bez toho, aby ovlivňovaly lokomoci, proto se uvažuje, že by se mohly stát účinnými látkami pro léčbu kognitivního deficitu u schizofrenních pacientů (Vales et al., 2010).

3.2. Glutamátové ionotropní receptory (iGluRs)

Ionotropní glutamátové receptory jsou ligandem řízené iontové kanály, které zprostředkovávají většinu excitační neurotransmise v mozku. Existují tři hlavní skupiny ionotropních glutamátových receptorů, NMDA, AMPA a kainátové, do kterých byly receptory rozděleny koncem 70. let 20. století (Liu a Zhang, 2000). Všechny iGluRs jsou tetramery (Rosenmund et al., 1998), NMDA receptory se skládají ze sedmi NR podjednotek (NR1, NR2A-D a NR3A a B), AMPA receptory jsou složeny ze čtyř podjednotek (GluR1-4) a kainátové receptory se skládají ze dvou rodin příbuzných podjednotek GluR5-7 a KA-1 a 2 (Kew a Kemp, 2005). Jelikož se AMPA a kainátové receptory od NMDA receptorů velmi liší, označují se někdy dohromady jako non-NMDA receptory.

Receptory byly pojmenovány podle svých selektivních agonistů. Pro NMDA receptory je typickým agonistou N-methyl-D-aspartát, pro AMPA receptory α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-

isoxazolpropionát (AMPA) a pro třetí typ, kainátové receptory, kainát (Kew a Kemp, 2005). Aktivace AMPA receptorů vyžaduje navázání dvou molekul agonistů na dvě na sobě nezávislá vazebná místa (Clements et al., 1998). Všechny typy receptorů mají také svoje kompetitivní antagonisy. Mezi ně patří například D-AP5 pro NMDA receptory (Kew a Kemp, 2005), NBQX či CNQX pro AMPA receptory (Sheardown et al., 1990) a UBP296 pro receptory kainátové (More et al., 2004). Další skupinou ligandů interagující s iGluRs jsou nekompetitivní antagonisté. Pro NMDA receptory je to například právě dizocilpin (MK-801) (Wong et al., 1986), pro AMPA receptory deriváty quinazolinonu (Chenard et al., 2000) a pro receptory kainátové NS3763 (Christensen et al., 2004).



Obr. 2. Přehled rodiny glutamátových receptorů, jejich známé podjednotky a primární mechanismus signální transdukce. Glutamát aktivuje kationt-permeabilní iGluRs a mGluRs spojené s G-proteiny, které aktivují fosfolipázu C (PLC) a inhibují adenylcyklázu (AC) (převzato a upraveno z Kew a Kemp, 2005).

3.2.1. NMDA receptory

NMDA receptory jsou ligandem řízené iontové kanály s několika mimořádnými vlastnostmi, jako je například vysoká permeabilita pro Ca^{2+} ionty (MacDermott et al., 1986) nebo silná napětově závislá blokáda Mg^{2+} ionty za klidového membránového potenciálu (Nowak et al., 1984).

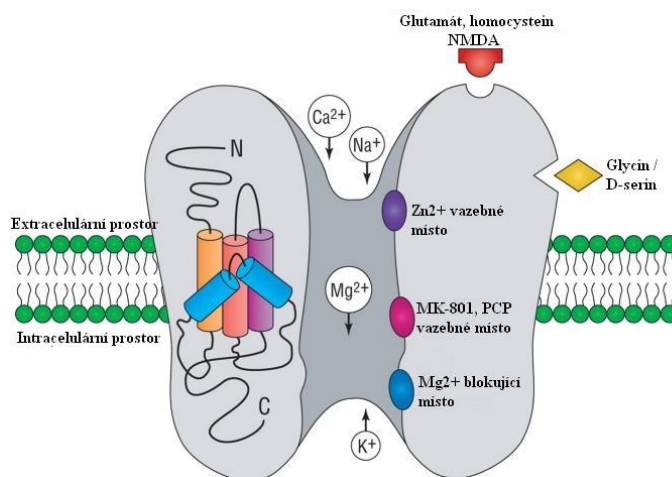
Funkční NMDA receptory se skládají z NR podjednotek, které jsou tvořeny šesti doménami (M1, M2, M3, M4, S1 a S2). M1, M3 a M4 jsou transmembránové domény, M2 doména je umístěna uvnitř membrány a tvoří membránovou smyčku. S1 a S2 jsou globulární domény a obsahují vazebná místa pro ko-agonisty jako je například glutamát a glycin, pro jejich kompetitivní antagonisy nebo pro blokátory otevřeného iontového kanálu (Dingledine et al., 1999). Existují různé kombinace a různé typy podjednotek NR1, NR2 a NR3, ze kterých mohou být funkční receptory složeny (Ishii et al., 1993).

První důkazy naznačovaly, že NMDA receptory jsou pentamery, skládající se ze tří podjednotek NR1 a dvou podjednotek NR2. Usuzovalo se tak jednak podle velikosti proteinů, chemicky provázaných s receptory (Brose et al., 1993) a dále podle funkční analýzy směsí původních

a mutantních podjednotek s různou citlivostí k blokátorům iontového kanálu (Ferrer-Montiel a Montal, 1996). Recentní studie ovšem zjistily tetramerické uspořádání NMDA receptorů (Schorge a Colquhoun, 2003).

Funkční NMDA receptory se skládají ze dvou NR1 a dvou NR2 nebo NR3 podjednotek (Das et al., 1998). Toto uspořádání je důležité, protože jejich aktivace vyžaduje obsazení dvou na sobě nezávislých glycinových a dvou glutamátových míst (Benveniste a Mayer, 1991, Clements a Westbrook, 1991). Vazebné místo pro glycin je na NR1 podjednotce, pro glutamát na NR2 podjednotce (Dingledine et al., 1999). Pro správné funkce a jejich regulace jsou důležité i post-translační modifikace podjednotek, jako je fosforylace, glykosylace (Dingledine et al., 1999) a palmitoylace (Hayashi et al., 2009).

Exprese NMDA receptorů probíhá ve většině mozkových struktur. Nacházejí se postsynapticky v excitačních synapsích, v mozku převládají v kortikálních a subkortikálních oblastech, jsou ve frontálním kortexu, amygdale, v hipokampu (Monaghan a Cotman, 1985), Purkyňových buňkách mozečku a mozkové kůře (Petrálie et al., 1994) a lze je nalézt i na některých gliových buňkách (Müller et al., 1993).



Obr. 3. Schematické znázornění NMDA glutamátového receptoru s vazebnými místy pro některé ligandy (převzato a upraveno ze Smith, 2002).

3.2.2. Agonisté a antagonisté NMDA receptorů

Glutamát především skrz NMDA receptory hraje nezbytnou roli ve vývoji mozku (Pearce et al., 1987), migraci, proliferaci a zániku neuronů, růstu axonů a formaci a eliminaci synapsí (Nguyen et al., 2001). Také proto je důležité znát ligandy, agonisty a antagonisty, kteří interagují s NMDA receptory, ovlivňují a někdy i zhoršují jejich funkce. Mezi agonisty NMDA receptorů patří například NMDA, L-aspartát, D-serin, nebo L-alanin, agonisté glycin-vazebného místa jsou například glycin nebo D-cykloserin (Kew a Kemp, 2005). Glycin (ko-agonista NMDA receptoru) zvyšuje frekvenci otevírání kanálů NMDA receptorů (Kleckner a Dingledine, 1988) a kromě toho bylo prokázáno, že

zlepšuje negativní příznaky schizofrenie (Javitt et al., 1994) stejně jako D-cykloserin (Goff et al., 1999).

Existuje několik tříd antagonistů NMDA receptorů. Kompetitivní antagonisté, kteří se váží a blokují vazebné místo glutamátu, například D-AP5 (Kew a Kemp, 2005). Nekompetitivní antagonisté glycinového místa, kteří se váží a blokují vazebné místo glycinu, například kyselina kynurenová (Erhardt et al., 2007). Nekompetitivní antagonisté se váží většinou extracelulárně. Patří mezi ně například ketamin, fencyklidin (PCP) (Anis et al., 1983) a MK-801 (Wong et al., 1986) a jsou to vlastně blokátory otevřeného iontového kanálu.

Bylo zjištěno, že aplikace kompetitivních antagonistů NMDA receptorů působí deficity v mnoha různých typech chování, včetně operantní úlohy závislé na diferenciálním odměňování (DRL) (Tonkiss et al., 1988), zhoršeného výkonu v T-bludišti (Tonkiss a Rawlins, 1991) a v radiálním bludišti se zpožděným intervalem mezi výběry různých ramen (Li et al., 1997).

3.2.3. Hypofunkce NMDA receptorů

V patofyziologii schizofrenie se kromě dopaminergní (Carlsson a Lindqvist, 1963) a serotoninergní hypotézy uplatňuje i glutamatergní hypotéza, tedy dysfunkce glutamatergní neurotransmise a to především hypofunkce NMDA receptorů (NRHypo). Tato hypotéza je založená na tom, že nekompetitivní antagonisté NMDA receptorů navozují příznaky schizofrenie (Javitt a Zukin, 1991, Newcomer a Krystal, 2001) a že lidé se schizofrenií mají snížené hladiny glutamátu v cerebrospinální tekutině (Kim et al., 1980).

V 80. letech byl zaveden hypoglutamatergní animální model schizofrenie. Carlsson s kolegy v něm použili aplikace selektivního antagonisty NMDA receptoru, látky MK-801, který způsobil narušení glutamátové aktivity (Carlsson a Carlsson, 1989a, Carlsson a Carlsson, 1989b). Výzkumy se od té doby zaměřují na potenciální roli glutamátových NMDA receptorů ve schizofrenii. Snížená funkce těchto receptorů pravděpodobně hraje zásadní roli v kognitivním deficitu u této nemoci, jelikož zablokování aktivního iontového kanálu NMDA receptoru zhoršuje u zdravých jedinců kognitivní funkce takovým způsobem, který se podobá kognitivnímu deficitu u schizofrenie (Krystal et al., 1994). Právě blokáda iontového kanálu přispěla k hledání potenciálních selektivních antagonistů NMDA receptorů. Jako první byl objeven ketamin a fencyklidin (Anis et al., 1983), později se ukázalo, že mezi tyto antagonisy patří i dizocilpin (MK-801) (Wong et al., 1986). Tito antagonisy navozují široké spektrum symptomů, chování a kognitivních deficitů, které se podobají příznakům schizofrenie.

Systémová aplikace nekompetitivních antagonistů NMDA receptorů vede k hyperlokomoci, stereotypnímu chování (Irifune et al., 1991), zvýšenému uvolňování dopaminu v PFC (Moghaddam et al., 1997) a deficitům v pracovní paměti (Pitkänen et al., 1995). Preklinické studie naznačují, že agonisté mGlu2/3 receptorů překvapivě zmírňují behaviorální efekty antagonistů NMDA receptorů, jako je stereotypie (Cartmell et al., 1999) a deficity v pracovní i dlouhodobé paměti (Moghaddam a

Adams, 1998). Recentní studie naznačily, že i u lidí agonisté mGluR 2/3 zlepšují kognitivní deficity navozené ketaminem (Krystal et al., 2005), proto se o nich začíná uvažovat jako o nové léčbě pro některé schizofrenní příznaky (Homayoun et al., 2005).

3.2.4. Excitotoxicita

Snížená funkce NMDA receptorů hraje negativní roli ve schizofrenii, ale i jejich abnormálně zvýšená aktivita a vysoké koncentrace glutamátu v extracelulárním prostoru mají svoje rizika a jsou patrně spojená s neurodegenerativními nemocemi jako je Alzheimerova (Jansen et al., 1990), Parkinsonova nebo Huntingtonova choroba (Lau a Tymianski, 2010). Toxické účinky glutamátu byly poprvé zjištěny Lucasem a Newhousem, kteří popsali degeneraci vnitřních vrstev sítnice poté, co dospělým myším subkutánně aplikovali injekci glutamátu (Lucas a Newhouse, 1957). Jak už bylo výše zmíněno, glutamát představuje hlavní excitační neurotransmiter v mozku obratlovců (Olney a Sharpe, 1969) a proto je nezbytné udržet jeho hladiny ve fyziologickém rozmezí. Za normálních podmínek může koncentrace glutamátu v synaptické štěrbině vzrůst až na 1 mM, odkud je poté v řádech milisekund vychytáván a jeho koncentrace se opět snižuje (Clements et al., 1992). Pokud ovšem jeho množství v okolí synaptické štěrbině nemůže být sníženo, nebo dokonce dosahuje větších hodnot, neurony podléhají apoptóze či nekróze (Ankarcrona et al., 1995).

Excitotoxicita jako taková byla prvně popsána badatelem Olneym (Olney, 1969) a zahrnuje nadměrnou aktivaci glutamátových receptorů v CNS, ale to, že je glutamátová neurotoxita způsobená aktivací NMDA receptorů, navrhla až pozdější studie (Choi et al., 1988). Po intenzivní aktivaci NMDA receptorů může být nadbytek glutamátu pro neurony toxický v řadě akutních poranění včetně mozkové mrtvice (Lipton a Rosenberg, 1994) nebo epilepsie (Olney et al., 1986). (Pozn. Kromě excitotoxicity Olney také naopak popsal neurotoxické působení vysokých dávek antagonistů NMDA receptorů jako je MK-801, které navozují patomorfologické změny ve specifických populacích neuronů v mozku. Tato poškození se nazývají Olneyho léze (Olney et al., 1989)).

Hlavní příčina glutamátové excitotoxicity je nadměrná aktivace glutamátového podtypu NMDA receptoru, která způsobuje zvýšení intracelulární hladiny Ca^{2+} a spouští procesy aktivující buněčnou smrt (Arundine a Tymianski, 2003). Podle intenzity (Dypbukt et al., 1994) a doby poškození glutamátem (Ankarcrona et al., 1995) může být excitotoxická smrt neuronů způsobena jak nekrózou, tak apoptózou. Apoptóza nastává po vystavení se nízkým koncentracím glutamátu, zatímco akutní vystavení vysokým koncentracím glutamátu vede k nekróze (Bonfoco et al., 1995). To, že má aktivace NMDA receptorů svojí roli v excitotoxicitě vedlo k výzkumům, zda se antagonisté NMDA receptorů dají použít jako neuroprotektivní látky. Široká škála důkazů ukázala, že tyto antagonisté, například MK-801, opravdu mají v modelech buněčné smrti neuroprotektivní účinky a také výrazné účinky antikonvulzivní (Arias et al., 1999). Jejich klinické použití je ovšem vyloučeno právě faktem, že po systémovém podání mohou u lidí i zvířat působit stavy podobné psychóze (viz níže).

4. Schizofrenie

Schizofrenie je vážné, komplexní a invalidizující duševní onemocnění, které postihuje asi 1% populace na celém světě (Sartorius et al., 1986). Obvykle se začíná projevovat kolem dospívání, u mužů v průměru dříve, než u žen (Castle et al., 1998). Mnoho pacientů vykazuje deficity v oblastech jako je sociální chování (Allen et al., 2005), intelektuální schopnosti (Amminger et al., 2000) a motorické funkce (Rosso et al., 2000). Symptomy schizofrenie můžeme rozdělit na pozitivní (halucinace, bludy, poruchy myšlení), negativní (poruchy v sociálních interakcích, v motivaci, v přirozené řeči, anhedonie) a kognitivní deficit, který zahrnuje problémy s pozorností, pracovní pamětí, vizuálním vybavováním a inteligencí (Andreasen, 1995). Epidemiologické výzkumy poukazují na to, že se schizofrenie vyskytuje ve všech populacích s prevalencí v mezích 1,4-1,6 případů na 1000 obyvatel (Jablensky, 2000).

Schizofrenie je multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílí environmentální, sociální (Mallett et al., 2002) a genetické faktory (Kendler et al., 1985). Mezi rizikové faktory pro propuknutí této nemoci patří například prenatální deficit nutrientů (Susser et al., 1996), hypoxie plodu (Schmitt et al., 2007) nebo onemocnění chřipkou během druhého trimestru těhotenství (Mednick et al., 1988). Studie ukázaly, že děti, u kterých později propuklo toto onemocnění, vykazovaly oproti zdravým jedincům zhoršené motorické výkony (Walker et al., 1994), opožděný vývoj (Jones et al., 1994) a abnormality v sociálních interakcích (Done et al., 1994).

Většina schizofrenních pacientů s kognitivním deficitem má signifikantně zhoršenou pracovní paměť, což se projevuje v úkolech, které s ní souvisí (Taylor a Abrams, 1984). Kromě toho se u pacientů během těchto testů dá pozorovat abnormální metabolická aktivita v prefrontálním kortexu (Weinberger et al., 1986). Deficit v pracovní paměti je dnes považován za endofenotyp (stabilní a dědičný příznak vázaný k nemoci a přítomný často u pokrevně příbuzných pacientů, kteří samotnou nemocí netrpí) u schizofrenie a jejích animálních modelů. V porovnání s kontrolami mají schizofrenici také sníženou prepulzní inhibici (Braff a Geyer, 1990), latentní inhibici (Baruch et al., 1988) a zhoršenou episodickou paměť (Aleman et al., 1999).

5. Animální modely schizofrenie zaměřené na NMDA receptory

Modelování lidských neuropsychiatrických onemocnění jako je právě schizofrenie je obtížné a to jednak kvůli komplexitě nemoci, ale hlavně proto, že psychické stavy typické pro lidské onemocnění se u zvířat špatně pozorují či nejsou vůbec přístupné. Badatelé se proto v těchto modelech často zaměřují na změny v chování nebo v mozkové fyziologii a snaží se odvodit určité analogie, které s jistou mírou zjednodušení reflektují klinické příznaky u pacientů. V současné době neexistuje žádný animální model, který by shrnoval všechny rysy a příznaky schizofrenie, nicméně byla vyvinuta řada farmakologických, neurovývojových a genetických modelů, které napodobují určité stavy této nemoci a jsou využívány k vývoji potenciálních antipsychotických léčiv (Jones et al., 2011). Jako modelová

zvířata se nejčastěji používají hlodavci, ale dají se využít i primáti, jako třeba malpy (Shiigi a Casey, 1999), kotulové (Boyce et al., 1991) nebo kočkodani (Ridley et al., 1982). Pro zajímavost lze uvést, že některé farmakologické modely s využitím blokátorů NMDA receptorů byly zkoušeny i na akvarijní rybky zebřičky pruhované (*Danio rerio*) (Seibt et al., 2011).

Všechny animální modely by měly mít odpovídající validitu, a to jednak fenomenologickou, která říká, na kolik jsou změny chování u zvířete podobné k lidským, dále konstruktivní, která odráží teoretické neurobiologické poznatky a patologii a predikční, která je z této trojice nejdůležitější a ukazuje očekávanou farmakologickou odpověď na léčbu, jež je využívána v klinické praxi (Jones et al., 2011). V následujících odstavcích se pokusím podat stručný přehled nepoužívanějších modelů.

5.1. Farmakologické animální modely

Farmakologické modely jsou založeny na akutní nebo chronické aplikaci látek, modulujících dopaminové, serotoninové a glutamátové receptory. Používají se například dopaminové agonisté jako je amfetamin (Ellison et al., 1981) nebo apomorfin (Swerdlow a Geyer, 1993), selektivní agonisté serotoninových receptorů jako je 8-OH-DPAT (Arvidsson et al., 1981), selektivní antagonisté serotoninových receptorů mezi které patří také (S)-WAY 100135 (Cliffe et al., 1993), WAY- 100635 (Mathis et al., 1994) nebo M100907 (Schmidt et al., 1992), nebo antagonisté NMDA receptorů jako je PCP (Noda et al., 1995), ketamin (Krystal et al., 1994), MK-801 (Andiné et al., 1999) a D-AP5 (Hauber a Schmidt, 1989). V této práci se budu nadále soustředit na hypoglutamátergní animální modely schizofrenie.

5.1.1. Glutamátergní modely

Glutamátergní hypotéza vzniku schizofrenie předpokládá, že endogenní dysfunkce neurotransmise přes NMDA receptory může přispívat k patogenezi schizofrenie. Předpokládá se, že nízké dávky PCP a ketaminu selektivně nekompetitivně blokují NMDA receptory tím, že se váží k místu umístěnému v iontovém póru asociovaném s těmito receptory (Javitt a Zukin, 1991). Jak už bylo výše zmíněno, psychofarmakologické studie u lidí (Krystal et al., 1994) a behaviorální studie laboratorních zvířat (Koek et al., 1988) naznačují, že antagonisté NMDA receptorů navozují symptomy podobné schizofrenii (Javitt a Zukin, 1991) a právě na tom je založen tento model. U laboratorních zvířat ketamin (Swerdlow et al., 1998), PCP a MK-801 snižují prepulzní inhibici (Mansbach a Geyer, 1989) a navíc antagonisté NMDA receptorů působí také na určité aspekty senzorického zpracování informací (Sillito et al., 1990).

5.1.1.1. Ketamin

Ketamin je disociativní anestetikum, které bylo syntetizováno v roce 1962 a které u zdravých jedinců navozuje změny v chování podobné pozitivním i negativním symptomům schizofrenie (Krystal et al., 1994), kognitivní deficit podobný tomu co se vyskytuje u schizofrenie (Adler et al., 1999) a zhoršuje psychotické symptomy u schizofrenních pacientů (Lahti et al., 1995). U zdravých jedinců jsou tyto psychomimetické účinky výrazně sníženy atypickým antipsychotikem klozapinem, ale nejsou blokovány klasickými antipsychotiky starší generace (Malhotra et al., 1997).

U hlodavců ketamin narušuje prepulzní inhibici (Swerdlow et al., 1998) a vyvolává lokomoční hyperaktivitu (Hetzler a Wautlet, 1985), nicméně u opic naopak jedna studie zjistila snížení lokomoční aktivity po aplikaci ketaminu (Shiigi a Casey, 1999).

To, že by subchronická aplikace subanestetických dávek ketaminu mohla být užitečným animálním modelem pro studium této nemoci, potvrdil ve svém pokusu i Becker s kolegy. Zjistili, že u potkanů, kterým aplikovali ketamin, byla snížena vazba na glutamátový receptor ve frontálním kortexu a zvýšená vazba na D2 receptor v hipokampu (Becker et al., 2003). Ketamin v nízkých dávkách (10, 20, a 30 mg/kg) zvyšuje uvolňování glutamátu v PFC, čímž stimuluje postsynaptické non-NMDA receptory, což způsobí narušení jak dopaminergní neurotransmise v PFC, tak kognitivních funkcí, které jsou s touto oblastí spojené. Stejná studie zjistila, že ketamin má na proudění glutamátu v PFC bifázický vliv. Nízké subanestetické dávky (30 mg/kg) zvyšují hladiny glutamátu v PFC, zatímco anestetické dávky (200 mg/kg) tuto hladinu snižují (Moghaddam et al., 1997). Navíc klinické studie dokázaly, že subanestetické dávky ketaminu navozují kognitivní deficity v úlohách závislých na PFC (Ghoneim et al., 1985) jako je opožděné vybavování si slov (*delayed verbal recall*) (Krystal et al., 1994). Za zmínku také stojí, že subanestetické dávky ketaminu také vyvolávají rychlý antidepressivní účinek, který přetrvává v řádu dní až týdnů (Berman et al., 2000).

5.1.1.2. Fencyklidin (PCP)

Fencyklidin je nekompetitivní antagonist NMDA receptorů, který má také relativně vysokou afinitu k D2 a 5-HT₂ receptorům (Kapur a Seeman, 2002). U lidí navozuje syndrom zdánlivě připomínající schizofrenii, který zahrnuje jak její pozitivní, tak negativní příznaky (Javitt a Zukin, 1991). U hlodavců působí především stereotypní chování (Sams-Dodd, 1996), sociální stažení (Corbett et al., 1995), hyperaktivitu (Kalinichev et al., 2008) a také narušuje prepulzní inhibici (Mansbach a Geyer, 1989) a rozpoznávání (*recognition memory*) (Egerton et al., 2005). U opic akutní dávky PCP vyvolávají deficity v prostorové (Boyce et al., 1991) a pracovní paměti (Baron a Wenger, 2001) a také v prepulzní inhibici (Linn a Javitt, 2001). Trvalý kognitivní deficit navozený subchronickými dávkami PCP lze utlumit atypickými antipsychotiky jako je ziprasidon (dávka 2,5 mg/kg), olanzapin (dávka 1,5 mg/kg) a klozapin (v dávce 5 mg/kg) (Abdul-Monim et al., 2006).

Klasická antipsychotika jako haloperidol (Abdul-Monim et al., 2003) a chlorpromazin na tento deficit nemají žádný efekt (Abdul-Monim et al., 2006).

5.1.1.3. Dizocilpin (MK-801)

Látka podobná fencyklidinu je dizocilpin (MK-801), který byl syntetizován roku 1982. MK-801 se používá pro navození hyperlokomoce a zhoršených kognitivních funkcí. Bohužel existuje jen malé rozmezí dávek, které lze aplikovat, aby nedošlo k předávkování, které má vedlejší neurotoxické účinky (viz výše) (Olney et al., 1989). Subchronické vystavení vysokým dávkám- (e.g. ≥ 10 mg/kg) vyvolává u hlodavců buněčnou smrt a neurodegeneraci například v olfaktorických bulbech, *gyrus dentatus* a entorhinálním kortexu (Olneyho léze; viz výše) (Bender et al., 2010). MK-801 podobně jako PCP vytváří u různých druhů zvířat včetně holubů, makaků *rhesus* a hlodavců spektrum motorických dysfunkcí jako je hyperaktivita, stereotypie nebo ataxie (Koek et al., 1988).

U potkanů působí systémové podání MK-801 zhoršení v různorodých procesech učení a paměti, například v úloze pasivního se vyhýbání místu (Ohno a Watanabe, 1996) nebo v prostorových úlohách v radiálním bludišti (Pitkänen et al., 1995) a ve vodním bludišti (Whishaw a Auer, 1989). Jedna studie zjistila, že potkani ošetření MK-801 nacházejí ukrytou platformu v Morrisově vodním bludišti pomaleji než kontrolní zvířata a že vykazují zvýšenou thigmotaxi (zdržují se více u stěn bludiště) (Lukoyanov a Paula-Barbosa, 2000). Výsledky jiného pokusu ukázaly, že i jediná dávka 4 mg/kg MK-801 je schopná navodit změny v prostorovém učení u potkanů v Morrisově vodním bludišti, které odezní během pěti dnů (Whishaw a Auer, 1989). Dále bylo zjištěno, že účinky systémové aplikace MK-801 na prostorové učení ve vodním bludišti lze jen velmi obtížně oddělit od motorických a senzorických poruch (Ahlander et al., 1999). Výsledky další studie ukazují, že když se MK-801 v dávkách 0,12 mg/kg a 0,15 mg/kg podá naivním potkanům, kteří nejsou seznámeni s pravidly úlohy prostorové alternace na rotující aréně, zhorší se u nich pracovní paměť a naruší efektivita výkonu v této úloze, nicméně u zvířat, která předtím podstoupí pretraining bez vlivu látky, tento deficit vymizí (Zemanova et al., 2013). Výsledky jiné studie ukázaly, že pouze nejvyšší (0,2 mg/kg) dávky systémově aplikovaného dizocilpinu navozují významný deficit v učení v úloze aktivního vyhýbání se místu, zatímco nižší dávky MK-801 (0,1 mg/kg) výkony v tomto úkolu nenarušují (Stuchlik et al., 2004). Další studie zjistila, že i 0,15 mg/kg MK-801 u hlodavců zhoršuje prostorovou pracovní paměť, což ve spojení s ostatními výsledky naznačuje, že NMDA receptory hrají roli spíše v dlouhodobém ukládání prostorových informací (White a Best, 1998).

Existuje tedy množství studií, které propojují učení a paměť s MK-801 animálním modelem schizofrenie. Jedna z nich testovala vliv MK-801 na behaviorální (kognitivní) flexibilitu potkanů v úloze aktivního vyhýbání se místu a v úkolech v Morrisově vodním bludišti (MWM). Ukázalo se, že je kognitivní flexibilita v tomto MK-801 navozeném animálním modelu schizofrenního chování narušena a že je na tento deficit citlivější úloha aktivního vyhýbání se místu (deficit v této úloze byl přítomen již u dávky 0,08 mg/kg) (Lobellova et al., 2013). Behaviorální flexibilita je schopnost

přizpůsobit se změnám v okolním prostředí a u schizofrenních pacientů je tato schopnost často snižena, což mj. dokázaly i výsledky pacientů se schizofrenií v úkolech virtuálního rozhodování (*virtual decision-making task*) (Han et al., 2012). Změny v pozornosti, behaviorální flexibilitě a v přizpůsobení se novým podmínkám byly pozorovány také u animálních modelů schizofrenie v různých experimentech, například po vystavení se antagonistům NMDA receptorů v úloze změřené na pozornost (Amitai a Markou, 2010), nebo u potkanů, kteří byli postnatálně vystaveni PCP (Broberg et al., 2008).

U myší, u kterých byl dávkou MK-801 navozen hypoglutamátergní stav, bylo pozorováno nahrazení komponentů chování jako je výzkumné čichání nebo hrabání jednotvárnou monotónní lokomocí, což koresponduje s kognitivním deficitem u schizofrenie a souvisí s nadměrnou dopaminergní aktivitou v mesolimbických oblastech (Nilsson et al., 2001). Autoři popsali tyto změny jako celkovou behaviorální primitivizaci (Nilsson et al., 2001).

Existuje rozdíl v citlivosti na MK-801 mezi pohlavími, kdy samice potkanů jsou na tuto látku citlivější, pravděpodobně díky tomu, že je MK-801 metabolizován v játrech a samice mají nižší účinnost metabolizačního systému (Andiné et al., 1999). Z toho samého důvodu jsou samice citlivější i na PCP, což vede k jeho vyšším koncentracím v plasmě a mozku (Nabeshima et al., 1984). Bylo prokázáno, že potkaní samice vykazují 4-10x výraznější chování navozené MK-801 a až 25x větší sérové a mozkové koncentrace MK-801, než samci (Andiné et al., 1999).

Z hlediska molekulárních změn jedna studie zjistila, že MK-801 pozměňuje expresi sestříhových variant NR1 a NR2 podjednotky NMDA receptorů (Rujescu et al., 2006) podobným způsobem, jaký byl pozorován u schizofrenie (Gao et al., 2000) a také zaznamenala relativně snížené množství GABAergních parvalbumin-pozitivních interneuronů (Rujescu et al., 2006), což je paralelní ke změnám, které byly pozorovány v mozku schizofrenních pacientů (Zhang a Reynolds, 2002). U potkanů vede chronické vystavení MK-801 ke zvýšenému množství intracelulárního glutamátu v hipokampu, zatímco v extra-hipokampálních oblastech nebyla pozorována žádná změna v jeho koncentraci (Genius et al., 2013).

Bylo zjištěno, že léčba antagonisty 5-HT_{2A/2C} receptorů jako je ritanserin a risperidon (který je současně antagonistou i D₂ receptorů) blokuje kognitivní poruchy navozené MK-801, zatímco haloperidol, antagonistou D₂ receptorů, není schopen dostatečně napravit deficit v AAPA navozený aplikací MK-801, avšak účinně blokuje lokomoci (Bubenikova-Valesova et al., 2008). Zajímavé je, že se po podání samotného risperidonu a haloperidolu u intaktních potkanů dalo pozorovat zhoršení výkonů v AAPA, nicméně ne po aplikaci ritanserinu (Bubenikova-Valesova et al., 2008).

Ukázalo se, že neuroleptika, antipsychotické látky používané pro klinické účely, antagonizují chování navozené jak MK-801 (Tiedtke et al., 1990), tak i PCP (Sturgeon et al., 1981), což naznačuje fakt, že chování navozené antagonisty NMDA receptorů může být použito jako komplementární model psychózy pro hledání nových a účinnějších antipsychotik v léčbě schizofrenie.

5.2. Neurovývojové animální modely

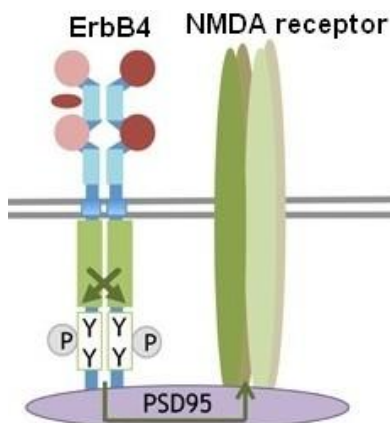
Neurovývojové modely se snaží vyvolat symptomy schizofrenie poškozením mozku v časném období jeho vývoje (Sams-Dodd et al., 1997). Jsou založeny na neurovývojové hypotéze vzniku schizofrenie, která předpokládá, že porucha v prenatálním nebo perinatálním období vývoje mozku působí dysfunkce mozkové konektivity, které se projeví propuknutím schizofrenie v rané dospělosti. Na tom jsou postaveny neurovývojové animální modely schizofrenie zaměřené na inhibici NMDA receptorů, které ukazují, že vystavení se MK-801 (Harris et al., 2003) a PCP v pozdním fetálním nebo časném postnatálním období u potkanů zvyšuje riziko poškození mozku (Wang et al., 2001). Chronická blokáda NMDA receptorů jak MK-801 (Gorter a Bruin, 1992), tak PCP v tomto období působí kognitivní deficit a zhoršuje prostorovou paměť v dospělosti (Sircar a Rudy, 1998). Doba, kdy inhibice NMDA receptorů zvyšuje poškození buněk, koreluje s maximální expresí těchto receptorů. U lidí toto období odpovídá třetímu trimestru těhotenství (Lee a Choi, 1992), u potkanů to jsou první dva týdny postnatálního života (Colwell et al., 1998). Neurodegenerativní změny způsobené hypofunkcí NMDA receptorů mohou tedy sloužit jako modely pro výzkum farmakoterapie schizofrenie (Olney a Farber, 1995).

Mezi neurovývojové modely řadíme také malnutriční modely, které řeší otázku prenatální podvýživy na vývoj mozku (Llorente et al., 2007), modely virové infekce (Takei et al., 1995), stresu během těhotenství (Fride a Weinstock, 1988), neonatální mozkové léze (Lipska a Weinberger, 1993) a jiná neuronální poškození jako je například postnatální hypoxie, po které byly pozorovány změny v genové expresi podjednotek NMDA receptorů a snížená prepulzní inhibice (Schmitt et al., 2007). Pro vytvoření strukturálního modelu psychózy u zvířat se používají neonatální léze hipokampu (Lipska a Weinberger, 1993) nebo mediálního prefrontálního kortexu (Jaskiw et al., 1990). Nejlépe popsany neurovývojový animální model navrhli Lipska a Weinberger, který zahrnuje neonatální excitotoxické léze ventrálního hipokampu. (Lipska a Weinberger, 1993, Lipska a Weinberger, 1995). Tyto léze působí po aplikaci amfetaminu změny v chování, jako je hyperlokomoce (Lipska a Weinberger, 1993). Experimentální manipulace s ventrálními lézemi v hipokampu se provádí sedmý postnatální den a mají za následek jak přechodnou (Lipska et al., 2002b), tak trvalou (Lipska et al., 1993) inaktivaci ventrální části hipokampu potkanů. Jako důsledek těchto manipulací lze u dospělých potkanů pozorovat hyperaktivitu (Lipska et al., 2002b), změny v genové expresi (Lillrank et al., 1996), deficit v pracovní paměti (Lipska et al., 2002a) a narušenou prepulzní inhibici (Daenen et al., 2003). Ukázalo se, že dokonce i přechodná inaktivace ventrálního hipokampu během kritického období vývoje, která vytvoří jemné anatomické změny, může sloužit jako spouštěč behaviorálních změn podobným těm, které lze pozorovat u zvířat s permanentními excitotoxickými lézemi. Protože neonatální odpojení ventrálního hipokampu pozměňuje vývoj a plasticitu PFC a vytváří buněčné změny, které napodobují schizofrenní příznaky, může to představovat potenciální nový model pro studium schizofrenie (Lipska, 2004).

5.3. Genetické animální modely

Genetické animální modely schizofrenie pomalu vytěšňují farmakologické modely a modely s využitím lézí. Hlavní výhodou těchto modelů je to, že mají potenciálně větší konstrukční validitu. (Harrison et al., 2012). Genů, které jsou údajně zapojené v patofyziologii schizofrenie a dají se zkoumat je nepřeberné množství. Za zmínku stojí, že řada genetických manipulací zaměřených na nejrůznější geny je prezentována jako endofenotypy schizofrenie (např. Willi et al., 2010).

Jedním z genů, který je asociovaný se schizofrenií, je NRG1 (Neuregulin 1), lokalizovaný na lidském chromozomu 8p13. 30cM oblast kolem 8p21.1-22 na chromozomu 8p se považuje za lokus, obsahující jeden nebo i více genů spoluzodpovědných za propuknutí schizofrenie (Pulver et al., 1995). Neureguliny představují rodinu růstových a diferenciačních faktorů kódovanou čtyřmi různými geny (NRG-1 až NRG-4), které se váží na ErbB rodinu tyrosin kinázových transmembránových receptorů (Papaleo et al., 2012). NRG1 moduluje prekurzory neuronů a migraci buněk pomocí radiálních gliových buněk (Schmid et al., 2003) a zvyšuje přežívání neuronů (Vaskovsky et al., 2000). Jedna studie ukázala, že heterozygotní myši pro NRG-1 receptor ErbB4 vykazují podobné abnormality v chování jako schizofrenici, například hyperaktivitu (Gerlai et al., 2000) a že se tyto změny dají částečně zvrátit klozapinem (Stefansson et al., 2002). V poslední době se uvažuje o propojení dráhy NRG1 s NMDA receptory. Potenciální propojení těchto dvou systémů má základ v tom, že se ErbB4 receptor váže k postsynaptickému *scaffold* proteinu PSD-95 (Huang et al., 2000), který interaguje s NMDA receptory (Kornau et al., 1995).



Obr. 4. Schematické znázornění vazby receptoru ErbB4 k PSD-95, která ovlivňuje aktivitu a funkce NMDA receptorů (převzato a upraveno z Iwakura a Nawa, 2013).

In vitro stimulace NRG1 dokázala potlačit proudy v prefrontálních pyramidových neuronech vyvolané NMDA receptory (Gu et al., 2005). A také výrazně potlačila aktivaci NMDA receptorů v prefrontálním kortexu u pacientů se schizofrenií, kteří vykazovali větší míru Erb4 - PSD-95 signalizace, než zdraví jedinci. Z toho vyplývá, že větší NRG1 signalizace může přispívat

k hypofunkci NMDA receptorů (Hahn et al., 2006). U potkanů byl proveden pokus vyšetřující krátkodobé a dlouhodobé efekty chronické blokády NMDA receptorů v interakcích mezi prefrontálním kortexem a hipokampem. 24 hodin po poslední injekci MK-801 byly interakce ErbB4, PSD-95 a NMDA receptorů v PFC zvýšené. Tyto efekty už ale po 12 dnech od poslední dávky nebyly viditelné, což ukazuje na reversibilitu těchto změn. Tyto výsledky naznačují, že signalizace NRG-ErbB4 může být modulována opakovanou blokádou NMDA receptorů a poskytují další důkaz provázání těchto dvou signálních drah (Li et al., 2013).

Jinou možností pro výzkumy je geneticky upravit samotné NMDA receptory. Skládají se z několika podjednotek (NR1, NR2A-D, NR3A-B) (Dingledine et al., 1999) a nejvýznamnější příklad genetického animálního modelu pro hypofunkci NMDA receptorů jsou NMDA receptor hypomorfni myši, které mají výrazně redukovanou podjednotku NR1 (Mohn et al., 1999). Tyto myši vykazují sníženou motorickou aktivitu, deficity v sociálních interakcích (Mohn et al., 1999), sníženou metabolickou aktivitu v mediálním prefrontálním kortexu a hipokampu (Duncan et al., 2002), a deficity v prepulzní inhibici akustické úlekové reakce (Duncan et al., 2004). Bylo zjištěno, že klozapin a haloperidol zmírňují deficity v prepulzní inhibici u NR1 hypomorfni myši (Duncan et al., 2006a) a olanzapin u nich snižuje lokomoční hyperaktivitu (Duncan et al., 2006b). Nicméně jejich význam pro schizofrenii může být zpochybňován skutečností, že u nemoci nebyl nalezen důkaz pro abnormality v genech, které působí expresi podjednotek NMDA receptorů (Nishiguchi et al., 2000). Navíc tato zvířata nevykazovala žádné reakce na PCP ani MK-801, což je v rozporu se závěry, které byly zjištěny u schizofrenních pacientů (Krystal et al., 1994).

Dále byly vytvořeny dvě linie myšního animálního modelu s bodovou mutací glycin vazebného místa na NR1 podjednotce, Grin1(D481N) a Grin1(K483Q). Druhý fenotyp potvrdil nezbytnou roli aktivace NMDA receptorů v neonatálním přežití (Kew et al., 2000). Heterozygotní myši Grin1D481N/K483Q vykazovaly hypofunkci NMDA receptorů, hyperlokomoci, stereotypní chování a zhoršený výkon v úkolu hledání viditelné platformy v Morrisově vodním bludišti (Ballard et al., 2002). Kromě toho se dá také vyřadit podjednotka NR2 (GluRepsilon1). U takovýchto myši špatně fungují NMDA receptory, a myši opět vykazují hyperlokomoci (Miyamoto et al., 2001).

6. Závěr

Studie ukázaly, že se v patofyziologii schizofrenie uplatňují poruchy tří neuropřenašečových systémů, na čemž jsou založeny tři hypotézy vzniku schizofrenie, a to dopaminová, serotoninová a glutamátová. Cílem této bakalářské práce bylo shrnout poznatky o hypoglutamátergních animálních modelech schizofrenii podobného chování, a to proto, že se neurovývojová hypotéza hypofunkce glutamátových NMDA receptorů v poslední době dostává do popředí zájmu.

V současné době se používají non-kompetitivní antagonisté NMDA receptorů jako je ketamin, fencyklidin a MK-801 k modelování schizofrenii podobného chování u zvířat a tyto modely mají velký potenciál, i přesto, že neodráží všechny příznaky schizofrenie. Tito non-kompetitivní antagonisté se váží k místu v iontovém kanálu NMDA receptorů, čímž je blokují a narušují jejich správné funkce. Chronická blokáda NMDA receptorů může být také způsobena aplikací non-kompetitivních antagonistů NMDA receptorů v pozdním fetálním nebo časném postnatálním období, což má za důsledek špatný vývoj mozku a propuknutí schizofrenie u dospělých zvířat. U animálních modelů navozují tito antagonisté široké spektrum symptomů relevantních pro schizofrenii jako je lokomoční hyperaktivita, stereotypní chování, zhoršené rozpoznávání, ataxie, deficity v prostorové a pracovní paměti, snížená prepulzní inhibice a změny v uvolňování glutamátu, ale i např. sociální stažení, které navozují nízké dávky MK-801. Další perspektivní možností, která umožňuje výzkumy o tom, jak jsou NMDA receptory zodpovědné za propuknutí schizofrenie je vytvořit geneticky upravená zvířata, která vykazují podobné behaviorální a farmakologické změny jako schizofrenici.

Přínos těchto animálních modelů pro výzkum schizofrenie je nepopíratelný, nicméně poznatky ohledně vzniku, etiologie a neuropatologie této nemoci stále zůstávají skrovné, jelikož kvůli její komplexitě nelze vytvořit jediný „ideální“ a „univerzální“ animální model se všemi jejími příznaky. Modely však mohou napodobit několik důležitých aspektů a příznaků schizofrenie, což má význam i pro výzkum účinnějších léků pro tuto nemoc. Bylo zjištěno, že antipsychotické látky jako je haloperidol nebo klopazin antagonizují účinky navozené fencyklidinem i dizocilpinem, proto se uvažuje o tom, že by chování navozené non-kompetitivními antagonisty NMDA receptorů mohlo být dobrým animálním modelem psychózy pro výzkum dalších, nových a účinnějších antipsychotik.

7. Seznam literatury

- Abdul-Monim Z., Reynolds G.P., Neill J.C. (2003). "The Atypical Antipsychotic Ziprasidone, but Not Haloperidol, Improves Phencyclidine-Induced Cognitive Deficits in a Reversal Learning Task in the Rat." *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 17 (1): 57–65.
- Abdul-Monim Z., Reynolds G.P., Neill J.C. (2006). "The Effect of Atypical and Classical Antipsychotics on Sub-Chronic PCP-Induced Cognitive Deficits in a Reversal-Learning Paradigm." *Behavioural Brain Research* 169 (2): 263–73.
- Adler C.M., Malhotra A.K., Elman I., Goldberg T., Egan M., Pickar D., Breier A. (1999). "Comparison of Ketamine-Induced Thought Disorder in Healthy Volunteers and Thought Disorder in Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 156 (10): 1646–49.
- Ahlander M., Misane I., Schött P.A., Ogren S.O. (1999). "A Behavioral Analysis of the Spatial Learning Deficit Induced by the NMDA Receptor Antagonist MK-801 (dizocilpine) in the Rat." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 21 (3): 414–26.
- Aiba A., Chen C., Herrup K., Rosenmund C., Stevens C.F., Tonegawa S. (1994). "Reduced Hippocampal Long-Term Potentiation and Context-Specific Deficit in Associative Learning in mGluR1 Mutant Mice." *Cell* 79 (2): 365–75.
- Aleman A., Hijman R., de Haan E.H., Kahn R.S. (1999). "Memory Impairment in Schizophrenia: A Meta-Analysis." *The American Journal of Psychiatry* 156 (9): 1358–66.
- Allen D.N., Frantom L.V., Strauss G.P., van Kammen D.P. (2005). "Differential Patterns of Premorbid Academic and Social Deterioration in Patients with Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 75 (2-3): 389–97.
- Amitai N., Markou A. (2010). "Disruption of Performance in the Five-Choice Serial Reaction Time Task Induced by Administration of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists: Relevance to Cognitive Dysfunction in Schizophrenia." *Biological Psychiatry* 68 (1): 5–16.
- Amminger G.P., Schlögelhofer M., Lehner T., Looser Ott S., Friedrich M.H., Aschauer H.N. (2000). "Premorbid Performance IQ Deficit in Schizophrenia." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 102 (6): 414–22.
- Andiné P., Widermark N., Axelsson R., Nyberg G., Olofsson U., Mårtensson E., Sandberg M. (1999). "Characterization of MK-801-Induced Behavior as a Putative Rat Model of Psychosis." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290 (3): 1393–1408.
- Andreasen N.C. (1995). "Symptoms, Signs, and Diagnosis of Schizophrenia." *Lancet* 346 (8973): 477–81.
- Anis N.A., Berry S.C., Burton N.R., Lodge D. (1983). "The Dissociative Anaesthetics, Ketamine and Phencyclidine, Selectively Reduce Excitation of Central Mammalian Neurones by N-Methyl-Aspartate." *British Journal of Pharmacology* 79 (2): 565–75.
- Ankarcrona M., Dypbukt J.M., Bonfoco E., Zhivotovsky B., Orrenius S., Lipton S.A., Nicotera P. (1995). "Glutamate-Induced Neuronal Death: A Succession of Necrosis or Apoptosis Depending on Mitochondrial Function." *Neuron* 15 (4): 961–73.
- Arias R.L., Tasse J.R., Bowlby M.R. (1999). "Neuroprotective Interaction Effects of NMDA and AMPA Receptor Antagonists in an in Vitro Model of Cerebral Ischemia." *Brain Research* 816 (2): 299–308.

- Arundine M., Tymianski M. (2003). "Molecular Mechanisms of Calcium-Dependent Neurodegeneration in Excitotoxicity." *Cell Calcium* 34 (4-5): 325–37.
- Arvidsson L.E., Hacksell U., Nilsson J.L., Hjorth S., Carlsson A., Lindberg P., Sanchez D., Wikstrom H. (1981). "8-Hydroxy-2-(di-N-Propylamino)tetralin, a New Centrally Acting 5-Hydroxytryptamine Receptor Agonist." *Journal of Medicinal Chemistry* 24 (8): 921–23.
- Baddeley A. (1992). "Working Memory: The Interface between Memory and Cognition." *Journal of Cognitive Neuroscience* 4 (3): 281–88.
- Baddeley A. (2000). "The Episodic Buffer: A New Component of Working Memory?" *Trends in Cognitive Sciences* 4 (11): 417–23.
- Baddeley A., Gathercole S., Papagno C. (1998). "The Phonological Loop as a Language Learning Device." *Psychological Review* 105 (1): 158–73.
- Ballard T.M., Pauly-Evers M., Higgins G.A., Ouagazzal A.M., Mutel V., Borroni E., Kemp J.A., Bluethmann H., Kew J.N. (2002). "Severe Impairment of NMDA Receptor Function in Mice Carrying Targeted Point Mutations in the Glycine Binding Site Results in Drug-Resistant Nonhabituating Hyperactivity." *The Journal of Neuroscience* 22 (15): 6713–23.
- Baron S.P., Wenger G.R. (2001). "Effects of Drugs of Abuse on Response Accuracy and Bias under a Delayed Matching-to-Sample Procedure in Squirrel Monkeys." *Behavioural Pharmacology* 12 (4): 247–56.
- Baruch I., Hemsley D.R., Gray J.A. (1988). "Differential Performance of Acute and Chronic Schizophrenics in a Latent Inhibition Task." *The Journal of Nervous and Mental Disease* 176 (10): 598–606.
- Becker A., Peters B., Schroeder H., Mann T., Huether G., Grecksch G. (2003). "Ketamine-Induced Changes in Rat Behaviour: A Possible Animal Model of Schizophrenia." *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27 (4): 687–700.
- Bender C., de Olmos S., Bueno A., de Olmos J., Lorenzo A. (2010). "Comparative Analyses of the Neurodegeneration Induced by the Non-Competitive NMDA-Receptor-Antagonist Drug MK801 in Mice and Rats." *Neurotoxicology and Teratology* 32 (5): 542–50.
- Benveniste M., Mayer M.L. (1991). "Kinetic Analysis of Antagonist Action at N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptors. Two Binding Sites Each for Glutamate and Glycine." *Biophysical Journal* 59 (3): 560–73.
- Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S., Krystal J.H. (2000). "Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients." *Biological Psychiatry* 47 (4): 351–54.
- Bliss T.V., Collingridge G.L. (1993). "A Synaptic Model of Memory: Long-Term Potentiation in the Hippocampus." *Nature* 361 (6407): 31–39.
- Bliss T.V., Lomo T. (1973). "Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Anaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path." *The Journal of Physiology* 232 (2): 331–56.
- Bonfoco E., Kraine D., Ankarcrona M., Nicotera P., Lipton S.A. (1995). "Apoptosis and Necrosis: Two Distinct Events Induced, Respectively, by Mild and Intense Insults with N-Methyl-D-Aspartate or Nitric Oxide/superoxide in Cortical Cell Cultures." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (16): 7162–66.

- Boyce S., Rupniak N.M., Steventon M.J., Cook G., Iversen S.D. (1991). "Psychomotor Activity and Cognitive Disruption Attributable to NMDA, but Not Sigma, Interactions in Primates." *Behavioural Brain Research* 42 (2): 115–21.
- Braff D.L., Geyer M.A. (1990). "Sensorimotor Gating and Schizophrenia. Human and Animal Model Studies." *Archives of General Psychiatry* 47 (2): 181–88.
- Brans R.G., van Haren N.E., van Baal G.C., Schnack H.G., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E. (2008). "Heritability of Changes in Brain Volume over Time in Twin Pairs Discordant for Schizophrenia." *Archives of General Psychiatry* 65 (11): 1259–68.
- Broberg B.V., Dias R., Glenthøj B.Y., Olsen C.K. (2008). "Evaluation of a Neurodevelopmental Model of Schizophrenia--Early Postnatal PCP Treatment in Attentional Set-Shifting." *Behavioural Brain Research* 190 (1): 160–63.
- Brose N., Gasic G.P., Vetter D.E., Sullivan J.M., Heinemann S.F. (1993). "Protein Chemical Characterization and Immunocytochemical Localization of the NMDA Receptor Subunit NMDA R1." *The Journal of Biological Chemistry* 268 (30): 22663–71.
- Brozoski T.J., Brown R.M., Rosvold H.E., Goldman P.S. (1979). "Cognitive Deficit Caused by Regional Depletion of Dopamine in Prefrontal Cortex of Rhesus Monkey." *Science (New York, N.Y.)* 205 (4409): 929–32.
- Bubenikova-Valesova V., Stuchlik A., Svoboda J., Bures J., Vales K. (2008). "Risperidone and Ritanserin but Not Haloperidol Block Effect of Dizocilpine on the Active Allothetic Place Avoidance Task." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (3): 1061–66.
- Carlsson A., Lindqvist M. (1963). "Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on Formation of 3methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain." *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 20: 140–44.
- Carlsson M., Carlsson A. (1989a). "The NMDA Antagonist MK-801 Causes Marked Locomotor Stimulation in Monoamine-Depleted Mice." *Journal of Neural Transmission* 75 (3): 221–26.
- Carlsson M., Carlsson A. (1989b). "Dramatic Synergism between MK-801 and Clonidine with Respect to Locomotor Stimulatory Effect in Monoamine-Depleted Mice." *Journal of Neural Transmission* 77 (1): 65–71.
- Carroll F.Y., Stolle A., Beart P.M., Voerste A., Brabet I., Mauler F., Joly C., Antonicek H., Bockaert J., Müller T., Pin J.P., Prézeau L. (2001). "BAY36-7620: A Potent Non-Competitive mGlu1 Receptor Antagonist with Inverse Agonist Activity." *Molecular Pharmacology* 59 (5): 965–73.
- Cartmell J., Monn J.A., Schoepp D.D. (1999). "The Metabotropic Glutamate 2/3 Receptor Agonists LY354740 and LY379268 Selectively Attenuate Phencyclidine versus D-Amphetamine Motor Behaviors in Rats." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 291 (1): 161–70.
- Castle D., Sham P., Murray R. (1998). "Differences in Distribution of Ages of Onset in Males and Females with Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 33 (3): 179–83.
- Clayton N.S., Dickinson A. (1998). "Episodic-like Memory during Cache Recovery by Scrub Jays." *Nature* 395 (6699): 272–74.
- Clements J. D., Feltz A., Sahara Y., Westbrook G.L. (1998). "Activation Kinetics of AMPA Receptor Channels Reveal the Number of Functional Agonist Binding Sites." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (1): 119–27.

- Clements J. D., Lester R.A., Tong G., Jahr C.E., Westbrook G.L. (1992). "The Time Course of Glutamate in the Synaptic Cleft." *Science (New York, N.Y.)* 258 (5087): 1498–1501.
- Clements J. D., Westbrook G.L. (1991). "Activation Kinetics Reveal the Number of Glutamate and Glycine Binding Sites on the N-Methyl-D-Aspartate Receptor." *Neuron* 7 (4): 605–13.
- Cliffe I.A., Brightwell C.I., Fletcher A., Forster E.A., Mansell H.L., Reilly Y., Routledge C., White A.C. (1993). "(S)-N-Tert-Butyl-3-(4-(2-Methoxyphenyl)-Piperazin-1-Yl)-2-Phenylpropanamide [(S)-WAY-100135]: A Selective Antagonist at Presynaptic and Postsynaptic 5-HT_{1A} Receptors." *Journal of Medicinal Chemistry* 36 (10): 1509–10.
- Coan E.J., Saywood W., Collingridge G.L. (1987). "MK-801 Blocks NMDA Receptor-Mediated Synaptic Transmission and Long Term Potentiation in Rat Hippocampal Slices." *Neuroscience Letters* 80 (1): 111–14.
- Cohen J.D., Perlstein W.M., Braver T.S., Nystrom L.E., Noll D.C., Jonides J., Smith E.E. (1997). "Temporal Dynamics of Brain Activation during a Working Memory Task." *Nature* 386 (6625): 604–8.
- Collingridge G.L., Kehl S.J., McLennan H. (1983). "Excitatory Amino Acids in Synaptic Transmission in the Schaffer Collateral-Commissural Pathway of the Rat Hippocampus." *The Journal of Physiology* 334 (January): 33–46.
- Colwell C.S., Cepeda C., Crawford C., Levine M.S. (1998). "Postnatal Development of Glutamate Receptor-Mediated Responses in the Neostriatum." *Developmental Neuroscience* 20 (2-3): 154–63.
- Conn P.J., Pin J.P. (1997). "Pharmacology and Functions of Metabotropic Glutamate Receptors." *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 37: 205–37.
- Conquet F., Bashir Z.I., Davies C.H., Daniel H., Ferraguti F., Bordi F., Franz-Bacon K., Reggiani A., Matarese V., Condé F. (1994). "Motor Deficit and Impairment of Synaptic Plasticity in Mice Lacking mGluR1." *Nature* 372 (6503): 237–43.
- Corbett R., Camacho F., Woods A.T., Kerman L.L., Fishkin R.J., Brooks K., Dunn R.W. (1995). "Antipsychotic Agents Antagonize Non-Competitive N-Methyl-D-Aspartate Antagonist-Induced Behaviors." *Psychopharmacology* 120 (1): 67–74.
- Curtis D.R., Phillis J.W., Watkins J.C. (1960). "The Chemical Excitation of Spinal Neurones by Certain Acidic Amino Acids." *The Journal of Physiology* 150 (March): 656–82.
- Daenen E.W., Wolterink G., Van Der Heyden J.A., Kruse C.G., Van Ree J.M. (2003). "Neonatal Lesions in the Amygdala or Ventral Hippocampus Disrupt Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Response; Implications for an Animal Model of Neurodevelopmental Disorders like Schizophrenia." *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 13 (3): 187–97.
- Das S., Sasaki Y.F., Rothe T., Premkumar L.S., Takasu M., Crandall J.E., Dikkes P., Conner D.A., Rayudu P.V., Cheung W., Chen H.S., Lipton S.A., Nakanishi N. (1998). "Increased NMDA Current and Spine Density in Mice Lacking the NMDA Receptor Subunit NR3A." *Nature* 393 (6683): 377–81.
- Derkach V.A., Oh M.C., Guire E.S., Soderling T.R. (2007). "Regulatory Mechanisms of AMPA Receptors in Synaptic Plasticity." *Nature Reviews Neuroscience* 8 (2): 101–13.
- Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F. (1999). "The Glutamate Receptor Ion Channels." *Pharmacological Reviews* 51 (1): 7–61.

- Done D.J., Crow T.J., Johnstone E.C., Sacker A. (1994). "Childhood Antecedents of Schizophrenia and Affective Illness: Social Adjustment at Ages 7 and 11." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 309 (6956): 699–703.
- Drachman D.A., Arbit J. (1966). "Memory and the Hippocampal Complex. II. Is Memory a Multiple Process?" *Archives of Neurology* 15 (1): 52–61.
- Duncan G., Miyamoto S., Gu H., Lieberman J., Koller B., Snouwaert J. (2002). "Alterations in Regional Brain Metabolism in Genetic and Pharmacological Models of Reduced NMDA Receptor Function." *Brain Research* 951 (2): 166–76.
- Duncan G.E., Moy S.S., Lieberman J.A., Koller B.H. (2006a). "Effects of Haloperidol, Clozapine, and Quetiapine on Sensorimotor Gating in a Genetic Model of Reduced NMDA Receptor Function." *Psychopharmacology* 184 (2): 190–200.
- Duncan G.E., Moy S.S., Lieberman J.A., Koller B.H. (2006b). "Typical and Atypical Antipsychotic Drug Effects on Locomotor Hyperactivity and Deficits in Sensorimotor Gating in a Genetic Model of NMDA Receptor Hypofunction." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 85 (3): 481–91.
- Duncan G.E., Moy S.S., Perez A., Eddy D.M., Zinzow W.M., Lieberman J.A., Snouwaert J.N., Koller B.H. (2004). "Deficits in Sensorimotor Gating and Tests of Social Behavior in a Genetic Model of Reduced NMDA Receptor Function." *Behavioural Brain Research* 153 (2): 507–19.
- Dypbukt J.M., Ankarcrona M., Burkitt M., Sjöholm A., Ström K., Orrenius S., Nicotera P. (1994). "Different Prooxidant Levels Stimulate Growth, Trigger Apoptosis, or Produce Necrosis of Insulin-Secreting RINm5F Cells. The Role of Intracellular Polyamines." *The Journal of Biological Chemistry* 269 (48): 30553–60.
- Egerton A., Reid L., McKerchar C.E., Morris B.J., Pratt J.A. (2005). "Impairment in Perceptual Attentional Set-Shifting Following PCP Administration: A Rodent Model of Set-Shifting Deficits in Schizophrenia." *Psychopharmacology* 179 (1): 77–84.
- Ellison G., Nielsen E.B., Lyon M. (1981). "Animal Model of Psychosis: Hallucinatory Behaviors in Monkeys during the Late Stage of Continuous Amphetamine Intoxication." *Journal of Psychiatric Research* 16 (1): 13–22.
- Erhardt S., Schwieler L., Nilsson L., Linderholm K., Engberg G. (2007). "The Kynurenic Acid Hypothesis of Schizophrenia." *Physiology & Behavior* 92 (1-2): 203–9.
- Ferrer-Montiel A.V., Montal M. (1996). "Pentameric Subunit Stoichiometry of a Neuronal Glutamate Receptor." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (7): 2741–44.
- Fride E., Weinstock M. (1988). "Prenatal Stress Increases Anxiety Related Behavior and Alters Cerebral Lateralization of Dopamine Activity." *Life Sciences* 42 (10): 1059–65.
- Gao X.M., Sakai K., Roberts R.C., Conley R.R., Dean B., Tamminga C.A. (2000). "Ionotropic Glutamate Receptors and Expression of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunits in Subregions of Human Hippocampus: Effects of Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 157 (7): 1141–49.
- Genius J., Geiger J., Dölzer A.L., Benninghoff J., Giegling I., Hartmann A.M., Möller H.J., Rujescu D. (2013). "Glutamatergic Dysbalance and Oxidative Stress in in Vivo and in Vitro Models of Psychosis Based on Chronic NMDA Receptor Antagonism." *PloS One* 8 (7): e59395.

- Gerlai R., Pisacane P., Erickson S. (2000). "Heregulin, but Not ErbB2 or ErbB3, Heterozygous Mutant Mice Exhibit Hyperactivity in Multiple Behavioral Tasks." *Behavioural Brain Research* 109 (2): 219–27.
- Ghoneim M.M., Hinrichs J.V., Mewaldt S.P., Petersen R.C. (1985). "Ketamine: Behavioral Effects of Subanesthetic Doses." *Journal of Clinical Psychopharmacology* 5 (2): 70–77.
- Goff D.C., Tsai G., Levitt J., Amico E., Manoach D., Schoenfeld D.A., Hayden D.L., McCarley R., Coyle J.T. (1999). "A Placebo-Controlled Trial of D-Cycloserine Added to Conventional Neuroleptics in Patients with Schizophrenia." *Archives of General Psychiatry* 56 (1): 21–27.
- Gorter J.A., de Bruin J.P. (1992). "Chronic Neonatal MK-801 Treatment Results in an Impairment of Spatial Learning in the Adult Rat." *Brain Research* 580 (1-2): 12–17.
- Gu Z., Jiang Q., Fu A.K.Y., Ip N.Y., Yan Z. (2005). "Regulation of NMDA Receptors by Neuregulin Signaling in Prefrontal Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (20): 4974–84.
- Hahn C.G., Wang H.Y., Cho D.S., Talbot K., Gur R.E., Berrettini W.H., Bakshi K., Kamins J., Borgman-Winter K.E., Siegel S.J., Gallop R.J., Arnold S.E. (2006). "Altered Neuregulin 1-erbB4 Signaling Contributes to NMDA Receptor Hypofunction in Schizophrenia." *Nature Medicine* 12 (7): 824–28.
- Han K., Kim I.Y., Kim J.J. (2012). "Assessment of Cognitive Flexibility in Real Life Using Virtual Reality: A Comparison of Healthy Individuals and Schizophrenia Patients." *Computers in Biology and Medicine* 42 (8): 841–47.
- Harris L.W., Sharp T., Gartlon J., Jones D.N., Harrison P.J. (2003). "Long-Term Behavioural, Molecular and Morphological Effects of Neonatal NMDA Receptor Antagonism." *The European Journal of Neuroscience* 18 (6): 1706–10.
- Harrison P.J., Pritchett D., Stumpfenhorst K., Betts J.F., Nissen W., Schweimer J., Lane T., Burnet P.W., Lamsa K.P., Sharp T., Bannerman D.M., Tunbridge E.M. (2012). "Genetic Mouse Models Relevant to Schizophrenia: Taking Stock and Looking Forward." *Neuropharmacology* 62 (3): 1164–67.
- Hauber W., Schmidt W.J. (1989). "Effects of Intrastratial Blockade of Glutamatergic Transmission on the Acquisition of T-Maze and Radial Maze Tasks." *Journal of Neural Transmission. General Section* 78 (1): 29–41.
- Hayashi T., Thomas G.M., Haganir R.L. (2009). "Dual Palmitoylation of NR2 Subunits Regulates NMDA Receptor Trafficking." *Neuron* 64 (2): 213–26.
- Hebb D.O. (1949). "The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949." *Brain Research Bulletin* 50 (5-6): 437.
- Hetzler B.E., Wautlet B.S. (1985). "Ketamine-Induced Locomotion in Rats in an Open-Field." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 22 (4): 653–55.
- Homayoun H., Jackson M.E., Moghaddam B. (2005). "Activation of Metabotropic Glutamate 2/3 Receptors Reverses the Effects of NMDA Receptor Hypofunction on Prefrontal Cortex Unit Activity in Awake Rats." *Journal of Neurophysiology* 93 (4): 1989–2001.
- Homayoun H., Stefani M.R., Adams B.W., Tamagan G.D., Moghaddam B. (2004). "Functional Interaction Between NMDA and mGlu5 Receptors: Effects on Working Memory, Instrumental Learning, Motor Behaviors, and Dopamine Release." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29 (7): 1259–69.

- Houamed K.M., Kuijper J.L., Gilbert T.L., Haldeman B.A., O'Hara P.J., Mulvihill E.R., Almers W., Hagen F.S. (1991). "Cloning, Expression, and Gene Structure of a G Protein-Coupled Glutamate Receptor from Rat Brain." *Science (New York, N.Y.)* 252 (5010): 1318–21.
- Höschl C., Libiger J., Švestka J. (2004). *Tigis Psychiatrie*
- Huang Y.Z., Won S., Ali D.W., Wang Q., Tanowitz M., Du Q.S., Pelkey K.A., Yang D.J., Xiong W.C., Salter M.W., Mei L. (2000). "Regulation of Neuregulin Signaling by PSD-95 Interacting with ErbB4 at CNS Synapses." *Neuron* 26 (2): 443–55.
- Chenard B.L., Menniti F.S., Pagnozzi M.J., Shenk K.D., Ewing F.E., Welch W.M. (2000). "Methaqualone Derivatives Are Potent Noncompetitive AMPA Receptor Antagonists." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (11): 1203–5.
- Choi D.W., Koh J.Y., Peters S. (1988). "Pharmacology of Glutamate Neurotoxicity in Cortical Cell Culture: Attenuation by NMDA Antagonists." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 8 (1): 185–96.
- Christensen J.K., Varming T., Ahring P.K., Jørgensen T.D., Ø Nielsen E. (2004). "In Vitro Characterization of 5-Carboxyl-2,4-Di-Benzamidobenzoic Acid (NS3763), a Noncompetitive Antagonist of GLUK5 Receptors." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 309 (3): 1003–10.
- Irifune M., Shimizu T., Nomoto M. (1991). "Ketamine-Induced Hyperlocomotion Associated with Alteration of Presynaptic Components of Dopamine Neurons in the Nucleus Accumbens of Mice." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 40 (2): 399–407.
- Ishii T., Moriyoshi K., Sugihara H., Sakurada K., Kadotani H., Yokoi M., Akazawa C., Shigemoto R., Mizuno N., Masu M. (1993). "Molecular Characterization of the Family of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunits." *The Journal of Biological Chemistry* 268 (4): 2836–43.
- Iwakura Y., Nawa H. (2013). "ErbB1-4-Dependent EGF/neuregulin Signals and Their Cross Talk in the Central Nervous System: Pathological Implications in Schizophrenia and Parkinson's Disease." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7: 4.
- Jablensky A. (2000). "Epidemiology of Schizophrenia: The Global Burden of Disease and Disability." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250 (6): 274–85.
- Jansen K.L., Faull R.L., Dragunow M., Synek B.L. (1990). "Alzheimer's Disease: Changes in Hippocampal N-Methyl-D-Aspartate, Quisqualate, Neurotensin, Adenosine, Benzodiazepine, Serotonin and Opioid Receptors--an Autoradiographic Study." *Neuroscience* 39 (3): 613–27.
- Jaskiw G.E., Karoum F., Freed W.J., Phillips I., Kleinman J.E., Weinberger D.R. (1990). "Effect of Ibotenic Acid Lesions of the Medial Prefrontal Cortex on Amphetamine-Induced Locomotion and Regional Brain Catecholamine Concentrations in the Rat." *Brain Research* 534 (1-2): 263–72.
- Javitt D.C., Zukin S.R. (1991). "Recent Advances in the Phencyclidine Model of Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 148 (10): 1301–8.
- Javitt D.C., Zylberman I., Zukin S.R., Heresco-Levy U., Lindenmayer J.P. (1994). "Amelioration of Negative Symptoms in Schizophrenia by Glycine." *The American Journal of Psychiatry* 151 (8): 1234–36.
- Jia Z., Lu Y., Henderson J., Taverna F., Romano C., Abramow-Newerly W., Wojtowicz J.M., Roder J. (1998). "Selective Abolition of the NMDA Component of Long-Term Potentiation in Mice Lacking mGluR5." *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)* 5 (4-5): 331–43.

- Jones C.A., Watson D.J., Fone K.C. (2011). "Animal Models of Schizophrenia." *British Journal of Pharmacology* 164 (4): 1162–94.
- Jones P., Rodgers B., Murray R., Marmot M. (1994). "Child Development Risk Factors for Adult Schizophrenia in the British 1946 Birth Cohort." *Lancet* 344 (8934): 1398–1402.
- Kalinichev M., Robbins M.J., Hartfield E.M., Maycox P.R., Moore S.H., Savage K.M., Austin N.E., Jones D.N. (2008). "Comparison between Intraperitoneal and Subcutaneous Phencyclidine Administration in Sprague-Dawley Rats: A Locomotor Activity and Gene Induction Study." *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2): 414–22.
- Kapur S., Seeman P. (2002). "NMDA Receptor Antagonists Ketamine and PCP Have Direct Effects on the Dopamine D(2) and Serotonin 5-HT(2) receptors-Implications for Models of Schizophrenia." *Molecular Psychiatry* 7 (8): 837–44.
- Kendler K.S., Gruenberg A.M., Tsuang M.T. (1985). "Psychiatric Illness in First-Degree Relatives of Schizophrenic and Surgical Control Patients: A Family Study Using Dsm-Iii Criteria." *Archives of General Psychiatry* 42 (8): 770–79.
- Kew J.N., Koester A., Moreau J.L., Jenck F., Ouagazzal A.M., Mutel V., Richards J.G., Trube G., Fischer G., Montkowski A., Hundt W., Reinscheid R.K., Pauly-Evers M., Kemp J.A., Bluethmann H. (2000). "Functional Consequences of Reduction in NMDA Receptor Glycine Affinity in Mice Carrying Targeted Point Mutations in the Glycine Binding Site." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20 (11): 4037–49.
- Kew J.N., Kemp J.A. (2005). "Ionotropic and Metabotropic Glutamate Receptor Structure and Pharmacology." *Psychopharmacology* 179 (1): 4–29.
- Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmüller B. (1980). "Low Cerebrospinal Fluid Glutamate in Schizophrenic Patients and a New Hypothesis on Schizophrenia." *Neuroscience Letters* 20 (3): 379–82.
- Kleckner N.W., Dingledine R. (1988). "Requirement for Glycine in Activation of NMDA-Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes." *Science (New York, N.Y.)* 241 (4867): 835–37.
- Koek W., Woods J.H., Winger G.D. (1988). "MK-801, a Proposed Noncompetitive Antagonist of Excitatory Amino Acid Neurotransmission, Produces Phencyclidine-like Behavioral Effects in Pigeons, Rats and Rhesus Monkeys." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 245 (3): 969–74.
- Kornau H.C., Schenker L.T., Kennedy M.B., Seeburg P.H. (1995). "Domain Interaction between NMDA Receptor Subunits and the Postsynaptic Density Protein PSD-95." *Science (New York, N.Y.)* 269 (5231): 1737–40.
- Krystal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P., Freeman G.K., Delaney R., Bremner J.D., Heninger G.R., Bowers Jr M.B., Charney D. S. (1994). "Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans. Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses." *Archives of General Psychiatry* 51 (3): 199–214.
- Krystal J.H., Abi-Saab W., Perry E., D'Souza D.C., Liu N., Gueorguieva R., McDougall L., Hunsberger T., Belger A., Levine L., Breier A. (2005). "Preliminary Evidence of Attenuation of the Disruptive Effects of the NMDA Glutamate Receptor Antagonist, Ketamine, on Working Memory by Pretreatment with the Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist, LY354740, in Healthy Human Subjects." *Psychopharmacology* 179 (1): 303–9.

- Lahti A.C., Koffel B., LaPorte D., Tamminga C.A. (1995). "Subanesthetic Doses of Ketamine Stimulate Psychosis in Schizophrenia." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 13 (1): 9–19.
- Lau A., Tymianski M. (2010). "Glutamate Receptors, Neurotoxicity and Neurodegeneration." *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 460 (2): 525–42.
- Lee H., Choi B.H. (1992). "Density and Distribution of Excitatory Amino Acid Receptors in the Developing Human Fetal Brain: A Quantitative Autoradiographic Study." *Experimental Neurology* 118 (3): 284–90.
- Li H.B., Matsumoto K., Yamamoto M., Watanabe H. (1997). "NMDA but Not AMPA Receptor Antagonists Impair the Delay-Interposed Radial Maze Performance of Rats." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 58 (1): 249–53.
- Li J.T., Feng Y., Su Y.A., Wang X.D., Si T.M. (2013). "Enhanced Interaction among ErbB4, PSD-95 and NMDAR by Chronic MK-801 Treatment Is Associated with Behavioral Abnormalities." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 108 (July): 44–53.
- Lillrank S.M., Lipska B.K., Bachus S.E., Wood G.K., Weinberger D.R. (1996). "Amphetamine-Induced c-Fos mRNA Expression Is Altered in Rats with Neonatal Ventral Hippocampal Damage." *Synapse (New York, N.Y.)* 23 (4): 292–301.
- Linn G.S., Javitt D.C. (2001). "Phencyclidine (PCP)-Induced Deficits of Prepulse Inhibition in Monkeys." *Neuroreport* 12 (1): 117–20.
- Lipska B.K. (2004). "Using Animal Models to Test a Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia." *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 29 (4): 282–86.
- Lipska B.K., Aultman J.M., Verma A., Weinberger D.R., Moghaddam B. (2002a). "Neonatal Damage of the Ventral Hippocampus Impairs Working Memory in the Rat." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 27 (1): 47–54.
- Lipska B.K., Halim N.D., Segal P.N., Weinberger D.R. (2002b). "Effects of Reversible Inactivation of the Neonatal Ventral Hippocampus on Behavior in the Adult Rat." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22 (7): 2835–42.
- Lipska B.K., Jaskiw G.E., Weinberger D.R. (1993). "Postpubertal Emergence of Hyperresponsiveness to Stress and to Amphetamine after Neonatal Excitotoxic Hippocampal Damage: A Potential Animal Model of Schizophrenia." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 9 (1): 67–75.
- Lipska B.K., Weinberger D.R. (1993). "Delayed Effects of Neonatal Hippocampal Damage on Haloperidol-Induced Catalepsy and Apomorphine-Induced Stereotypic Behaviors in the Rat." *Brain Research. Developmental Brain Research* 75 (2): 213–22.
- Lipska B.K., Weinberger D.R. (1995). "Genetic Variation in Vulnerability to the Behavioral Effects of Neonatal Hippocampal Damage in Rats." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92 (19): 8906–10.
- Lipton, S A, and P A Rosenberg. 1994. "Excitatory Amino Acids as a Final Common Pathway for Neurologic Disorders." *The New England Journal of Medicine* 330 (9): 613–22.
- Liu Y., Zhang J. (2000). "Recent Development in NMDA Receptors." *Chinese Medical Journal* 113 (10): 948–56.

- Llorente R., Arranz L., Marco E.M., Moreno E., Puerto M., Guaza C., De la Fuente M., Viveros M.P. (2007). "Early Maternal Deprivation and Neonatal Single Administration with a Cannabinoid Agonist Induce Long-Term Sex-Dependent Psychoimmunoendocrine Effects in Adolescent Rats." *Psychoneuroendocrinology* 32 (6): 636–50.
- Lobellova V., Entlerova M., Svojanovska B., Hatalova H., Prokopova I., Petrasek T., Vales K., Kubik S., Fajnerova I., Stuchlik A. (2013). "Two Learning Tasks Provide Evidence for Disrupted Behavioural Flexibility in an Animal Model of Schizophrenia-like Behaviour Induced by Acute MK-801: A Dose-Response Study." *Behavioural Brain Research* 246 (June): 55–62.
- Lu Y.M., Jia Z., Janus C., Henderson J.T., Gerlai R., Wojtowicz J.M., Roder J.C. (1997). "Mice Lacking Metabotropic Glutamate Receptor 5 Show Impaired Learning and Reduced CA1 Long-Term Potentiation (LTP) but Normal CA3 LTP." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (13): 5196–5205.
- Lucas D.R., Newhouse J.P. (1957). "The Toxic Effect of Sodium L-Glutamate on the Inner Layers of the Retina." *A.M.A. Archives of Ophthalmology* 58 (2): 193–201.
- Lukoyanov N.V., Paula-Barbosa M.M. (2000). "A Single High Dose of Dizocilpine Produces Long-Lasting Impairment of the Water Maze Performance in Adult Rats." *Neuroscience Letters* 285 (2): 139–42.
- Lynch M.A. (2004). "Long-Term Potentiation and Memory." *Physiological Reviews* 84 (1): 87–136.
- MacDermott A.B., Mayer M.L., Westbrook G.L., Smith S.J., Barker J.L. (1986). "NMDA-Receptor Activation Increases Cytoplasmic Calcium Concentration in Cultured Spinal Cord Neurones." *Nature* 321 (6069): 519–22.
- Malhotra A.K., Adler C.M., Kennison S.D., Elman I., Pickar D., Breier A. (1997). "Clozapine Blunts N-Methyl-D-Aspartate Antagonist-Induced Psychosis: A Study with Ketamine." *Biological Psychiatry* 42 (8): 664–68.
- Mallett R., Leff J., Bhugra D., Pang D., Zhao J.H. (2002). "Social Environment, Ethnicity and Schizophrenia. A Case-Control Study." *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 37 (7): 329–35.
- Mansbach R.S., Geyer M.A. (1989). "Effects of Phencyclidine and Phencyclidine Biologs on Sensorimotor Gating in the Rat." *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2 (4): 299–308.
- Mathis C.A., Simpson N.R., Mahmood K., Kinahan P.E., Mintun M.A. (1994). "[¹¹C]WAY 100635: A Radioligand for Imaging 5-HT_{1A} Receptors with Positron Emission Tomography." *Life Sciences* 55 (20): PL403–407.
- McHugh T.J., Blum K.I., Tsien J.Z., Tonegawa S., Wilson M.A. (1996). "Impaired Hippocampal Representation of Space in CA1-Specific NMDAR1 Knockout Mice." *Cell* 87 (7): 1339–49.
- Mednick S.A., Machon R.A., Huttunen M.O., Bonett D. (1988). "Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic." *Archives of General Psychiatry* 45 (2): 189–92.
- Moghaddam B., Adams B.W. (1998). "Reversal of Phencyclidine Effects by a Group II Metabotropic Glutamate Receptor Agonist in Rats." *Science (New York, N.Y.)* 281 (5381): 1349–52.
- Moghaddam B., Adams B., Verma A., Daly D. (1997). "Activation of Glutamatergic Neurotransmission by Ketamine: A Novel Step in the Pathway from NMDA Receptor Blockade to Dopaminergic and Cognitive Disruptions Associated with the Prefrontal Cortex." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (8): 2921–27.

- Mohn A.R., Gainetdinov R.R., Caron M.G., Koller B.H. (1999). "Mice with Reduced NMDA Receptor Expression Display Behaviors Related to Schizophrenia." *Cell* 98 (4): 427–36.
- Monaghan D.T., Cotman C.W. (1985). "Distribution of N-Methyl-D-Aspartate-Sensitive L-[3H]glutamate-Binding Sites in Rat Brain." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 5 (11): 2909–19.
- More J.C., Nistico R., Dolman N.P., Clarke V.R., Alt A.J., Ogden A.M., Buelens F.P., Troop H.M., Kelland E.E., Pilato F., Bleakman D., Bortolotto A., Collingridge G.L., Jane D.E. (2004). "Characterisation of UBP296: A Novel, Potent and Selective Kainate Receptor Antagonist." *Neuropharmacology* 47 (1): 46–64.
- Morris R.G. (2013). "NMDA Receptors and Memory Encoding." *Neuropharmacology* 74 (November): 32–40.
- Morris R.G., Anderson E., Lynch G.S., Baudry M. (1986). "Selective Impairment of Learning and Blockade of Long-Term Potentiation by an N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist, AP5." *Nature* 319 (6056): 774–76.
- Müller T., Grosche J., Ohlemeyer C., Kettenmann H. (1993). "NMDA-Activated Currents in Bergmann Glial Cells." *Neuroreport* 4 (6): 671–74.
- Nabeshima T., Yamaguchi K., Furukawa H., Kameyama T. (1984). "Role of Sex Hormones in Sex-Dependent Differences in Phencyclidine-Induced Stereotyped Behaviors in Rats." *European Journal of Pharmacology* 105 (3-4): 197–206.
- Newcomer J.W., Krystal J.H. (2001). "NMDA Receptor Regulation of Memory and Behavior in Humans." *Hippocampus* 11 (5): 529–42.
- Nguyen L., Rigo J.M., Rocher V., Belachew S., Malgrange B., Rogister B., Leprince P., Moonen G. (2001). "Neurotransmitters as Early Signals for Central Nervous System Development." *Cell and Tissue Research* 305 (2): 187–202.
- Nilsson M., Waters S., Waters N., Carlsson A., Carlsson M.L. (2001). "A Behavioural Pattern Analysis of Hypoglutamatergic Mice--Effects of Four Different Antipsychotic Agents." *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 108 (10): 1181–96.
- Nishiguchi N., Shirakawa O., Ono H., Hashimoto T., Maeda K. (2000). "Novel Polymorphism in the Gene Region Encoding the Carboxyl-Terminal Intracellular Domain of the NMDA Receptor 2B Subunit: Analysis of Association with Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 157 (8): 1329–31.
- Noda Y., Yamada K., Furukawa H., Nabeshima T. (1995). "Enhancement of Immobility in a Forced Swimming Test by Subacute or Repeated Treatment with Phencyclidine: A New Model of Schizophrenia." *British Journal of Pharmacology* 116 (5): 2531–37.
- Nowak L., Bregestovski P., Ascher P., Herbet A., Prochiantz A. (1984). "Magnesium Gates Glutamate-Activated Channels in Mouse Central Neurones." *Nature* 307 (5950): 462–65.
- Ohno M., Watanabe S. (1996). "Interactive Processing between Glutamatergic and Cholinergic Systems Involved in Inhibitory Avoidance Learning of Rats." *European Journal of Pharmacology* 312 (2): 145–47.
- Olney J.W. (1969). "Brain Lesions, Obesity, and Other Disturbances in Mice Treated with Monosodium Glutamate." *Science (New York, N.Y.)* 164 (3880): 719–21.

- Olney J.W., Collins R.C., Sloviter R.S. (1986). "Excitotoxic Mechanisms of Epileptic Brain Damage." *Advances in Neurology* 44: 857–77.
- Olney J.W., Farber NB. (1995). "Glutamate Receptor Dysfunction and Schizophrenia." *Archives of General Psychiatry* 52 (12): 998–1007.
- Olney J.W., Labruyere J., Price M.T. (1989). "Pathological Changes Induced in Cerebrocortical Neurons by Phencyclidine and Related Drugs." *Science (New York, N.Y.)* 244 (4910): 1360–62.
- Olney J.W., Sharpe L.G. (1969). "Brain Lesions in an Infant Rhesus Monkey Treated with Monosodium Glutamate." *Science (New York, N.Y.)* 166 (3903): 386–88.
- Olton D.S., Becker J.T., Handelmann G.E. (1979). "Hippocampus, Space, and Memory." *Behavioral and Brain Sciences* 2 (03): 313–22.
- Papaleo F., Lipska B.K., Weinberger D.R. (2012). "Mouse Models of Genetic Effects on Cognition: Relevance to Schizophrenia." *Neuropharmacology* 62 (3): 1204–20.
- Pastalkova E., Serrano P., Pinkhasova D., Wallace E., Fenton A.A., Sacktor T.C. (2006). "Storage of Spatial Information by the Maintenance Mechanism of LTP." *Science (New York, N.Y.)* 313 (5790): 1141–44.
- Pearce I.A., Cambray-Deakin M.A., Burgoyne R.D. (1987). "Glutamate Acting on NMDA Receptors Stimulates Neurite Outgrowth from Cerebellar Granule Cells." *FEBS Letters* 223 (1): 143–47.
- Petralia R.S., Yokotani N., Wenthold R.J. (1994). "Light and Electron Microscope Distribution of the NMDA Receptor Subunit NMDAR1 in the Rat Nervous System Using a Selective Anti-Peptide Antibody." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14 (2): 667–96.
- Phillips T., Rees S., Augood S., Waldvogel H., Faull R., Svendsen C., Emson P. (2000). "Localization of Metabotropic Glutamate Receptor Type 2 in the Human Brain." *Neuroscience* 95 (4): 1139–56.
- Pitkänen M., Sirviö J., MacDonald E., Niemi S., Ekonsalo T., Riekkinen Sr P. (1995). "The Effects of D-Cycloserine and MK-801 on the Performance of Rats in Two Spatial Learning and Memory Tasks." *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 5 (4): 457–63.
- Pulver A.E., Lasseter V.K., Kasch L., Wolyniec P., Nestadt G., Blouin J.L., Kimberland M., Babb R., Vourlis S., Chen H. (1995). "Schizophrenia: A Genome Scan Targets Chromosomes 3p and 8p as Potential Sites of Susceptibility Genes." *American Journal of Medical Genetics* 60 (3): 252–60.
- Racine R.J., Milgram N.W., Hafner S. (1983). "Long-Term Potentiation Phenomena in the Rat Limbic Forebrain." *Brain Research* 260 (2): 217–31.
- Ridley R.M., Baker H.F., Owen F., Cross A.J., Crow T.J. (1982). "Behavioural and Biochemical Effects of Chronic Amphetamine Treatment in the Vervet Monkey." *Psychopharmacology* 78 (3): 245–51.
- Rosenmund C., Stern-Bach Y., Stevens C.F. (1998). "The Tetrameric Structure of a Glutamate Receptor Channel." *Science (New York, N.Y.)* 280 (5369): 1596–99.
- Rosso I.M., Bearden C.E., Hollister J.M., Gasperoni T.L., Sanchez L.E., Hadley T., Cannon T.D. (2000). "Childhood Neuromotor Dysfunction in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Siblings: A Prospective Cohort Study." *Schizophrenia Bulletin* 26 (2): 367–78.
- Rujescu D., Bender A., Keck M., Hartmann A.M., Ohl F., Raeder H., Giegling I., Genius J., McCarley R.W., Möller H.J., Grunze H. (2006). "A Pharmacological Model for Psychosis Based on N-

- Methyl-D-Aspartate Receptor Hypofunction: Molecular, Cellular, Functional and Behavioral Abnormalities.” *Biological Psychiatry* 59 (8): 721–29.
- Sakimura K., Kutsuwada T., Ito I., Manabe T., Takayama C., Kushiya E., Yagi T., Aizawa S., Inoue Y., Sugiyama H. (1995). “Reduced Hippocampal LTP and Spatial Learning in Mice Lacking NMDA Receptor Epsilon 1 Subunit.” *Nature* 373 (6510): 151–55.
- Sams-Dodd F. (1996). “Phencyclidine-Induced Stereotyped Behaviour and Social Isolation in Rats: A Possible Animal Model of Schizophrenia.” *Behavioural Pharmacology* 7 (1): 3–23.
- Sams-Dodd F., Lipska B.K., Weinberger D.R. (1997). “Neonatal Lesions of the Rat Ventral Hippocampus Result in Hyperlocomotion and Deficits in Social Behaviour in Adulthood.” *Psychopharmacology* 132 (3): 303–10.
- Sanna P.P., Cammalleri M., Berton F., Simpson C., Lutjens R., Bloom F.E., Francesconi W. (2002). “Phosphatidylinositol 3-Kinase Is Required for the Expression but Not for the Induction or the Maintenance of Long-Term Potentiation in the Hippocampal CA1 Region.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 22 (9): 3359–65.
- Sartorius N., Jablensky A., Korten A., Ernberg G., Anker M., Cooper J.E., Day R. (1986). “Early Manifestations and First-Contact Incidence of Schizophrenia in Different Cultures. A Preliminary Report on the Initial Evaluation Phase of the WHO Collaborative Study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders.” *Psychological Medicine* 16 (4): 909–28.
- Sawaguchi T., Matsumura M., Kubota K. (1988). “Dopamine Enhances the Neuronal Activity of Spatial Short-Term Memory Task in the Primate Prefrontal Cortex.” *Neuroscience Research* 5 (5): 465–73.
- Schmid R.S., McGrath B., Berechid B.E., Boyles B., Marchionni M., Sestan N., Anton E.S. (2003). “Neuregulin 1-erbB2 Signaling Is Required for the Establishment of Radial Glia and Their Transformation into Astrocytes in Cerebral Cortex.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (7): 4251–56.
- Schmidt C.J., Fadayel G.M., Sullivan C.K., Taylor V.L. (1992). “5-HT₂ Receptors Exert a State-Dependent Regulation of Dopaminergic Function: Studies with MDL 100,907 and the Amphetamine Analogue, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine.” *European Journal of Pharmacology* 223 (1): 65–74.
- Schmitt A., Fendt M., Zink M., Ebert U., Starke M., Berthold M., Herb A., Petroianu G., Falkai P., Henn F.A. (2007). “Altered NMDA Receptor Expression and Behavior Following Postnatal Hypoxia: Potential Relevance to Schizophrenia.” *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 114 (2): 239–48.
- Schorge S., Colquhoun D. (2003). “Studies of NMDA Receptor Function and Stoichiometry with Truncated and Tandem Subunits.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (4): 1151–58.
- Seamans J.K., Floresco S.B., Phillips A.G. (1995). “Functional Differences between the Prelimbic and Anterior Cingulate Regions of the Rat Prefrontal Cortex.” *Behavioral Neuroscience* 109 (6): 1063–73.
- Seibt K.J., Piato A.L., da Luz Oliveira R., Capiotti K.M., Vianna M.R., Bonan C.D. (2011). “Antipsychotic Drugs Reverse MK-801-Induced Cognitive and Social Interaction Deficits in Zebrafish (Danio Rerio).” *Behavioural Brain Research* 224 (1): 135–39.
- Serrano P., Friedman E.L., Kenney J., Taubenfeld S.M., Zimmerman J.M., Hanna J., Alberini C., Kelley A.E., Maren S., Rudy J.W., Yin J.C., Sacktor T.C., Fenton A.A. (2008). “PKMzeta Maintains

- Spatial, Instrumental, and Classically Conditioned Long-Term Memories.” *PLoS Biology* 6 (12): 2698–2706.
- Sheardown M.J., Nielsen E.O., Hansen A.J., Jacobsen P., Honoré T. (1990). “2,3-Dihydroxy-6-Nitro-7-Sulfamoyl-benzo(F)quinoxaline: A Neuroprotectant for Cerebral Ischemia.” *Science (New York, N.Y.)* 247 (4942): 571–74.
- Shiigi Y., Casey D.E. (1999). “Behavioral Effects of Ketamine, an NMDA Glutamatergic Antagonist, in Non-Human Primates.” *Psychopharmacology* 146 (1): 67–72.
- Sillito A.M., Murphy P.C., Salt T.E., Moody C.I. (1990). “Dependence of Retinogeniculate Transmission in Cat on NMDA Receptors.” *Journal of Neurophysiology* 63 (2): 347–55.
- Sircar R., Rudy J.W. (1998). “Repeated Neonatal Phencyclidine Treatment Impairs Performance of a Spatial Task in Juvenile Rats.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 844 (May): 303–9.
- Sladeczek F., Pin J.P., Récasens M., Bockaert J., Weiss S. (1985). “Glutamate Stimulates Inositol Phosphate Formation in Striatal Neurones.” *Nature* 317 (6039): 717–19.
- Smith S.B. (2002). “Diabetic Retinopathy and the NMDA Receptor.” *Drug News & Perspectives* 15 (4): 226–32.
- Squire L.R. (1992). “Memory and the Hippocampus: A Synthesis from Findings with Rats, Monkeys, and Humans.” *Psychological Review* 99 (2): 195–231.
- Stefansson H., Sigurdsson E., Steinthorsdottir V., Bjornsdottir S., Sigmundsson T., Ghosh S., Brynjolfsson J., Gunnarsdottir S., Ivarsson O., Chou T.T., Hjaltason O., Birgisdottir B., Jonsson H., Gudnadottir V.G., Gudmundsdottir E., Bjornsson A., Ingvarsson B., Ingason A., Sigfusson S., Hardardottir H., Harvey R.P., Lai D., Zhou M., Brunner D., Mutel V., Gonzalo A., Lemke G., Sainz J., Johannesson G., Andresson T., Gudbjartsson D., Manolescu A., Frigge M.L., Gurney M.E., Kong A., Gulcher J.R., Petursson H., Stefansson K. (2002). “Neuregulin 1 and Susceptibility to Schizophrenia.” *American Journal of Human Genetics* 71 (4): 877–92.
- Stuchlik A., Rezacova L., Vales K., Bubenikova V., Kubik S. (2004). “Application of a Novel Active Allothetic Place Avoidance Task (AAPA) in Testing a Pharmacological Model of Psychosis in Rats: Comparison with the Morris Water Maze.” *Neuroscience Letters* 366 (2): 162–66.
- Stuchlik A. (2014). *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2014; 8: 106.
- Sturgeon R.D., Fessler R.G., London S.F., Meltzer H.Y. (1981). “A Comparison of the Effects of Neuroleptics on Phencyclidine-Induced Behaviors in the Rat.” *European Journal of Pharmacology* 76 (1): 37–53.
- Susser E., Neugebauer R., Hoek H.W., Brown A.S., Lin S., Labovitz D., Gorman J.M. (1996). “Schizophrenia after Prenatal Famine. Further Evidence.” *Archives of General Psychiatry* 53 (1): 25–31.
- Swerdlow N.R., Bakshi V., Waikar M., Taaid N., Geyer M.A. (1998). “Seroquel, Clozapine and Chlorpromazine Restore Sensorimotor Gating in Ketamine-Treated Rats.” *Psychopharmacology* 140 (1): 75–80.
- Swerdlow N.R., Geyer M.A. (1993). “Clozapine and Haloperidol in an Animal Model of Sensorimotor Gating Deficits in Schizophrenia.” *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 44 (3): 741–44.
- Takei N., Murray R.M., Sham P., O’Callaghan E. (1995). “Schizophrenia Risk for Women from in Utero Exposure to Influenza.” *The American Journal of Psychiatry* 152 (1): 150–51.

- Tamaru Y., Nomura S., Mizuno N., Shigemoto R. (2001). "Distribution of Metabotropic Glutamate Receptor mGluR3 in the Mouse CNS: Differential Location Relative to Pre- and Postsynaptic Sites." *Neuroscience* 106 (3): 481–503.
- Tang Y.P., Shimizu E., Dube G.R., Rampon C., Kerchner G.A., Zhuo M., Liu G., Tsien J.Z. (1999). "Genetic Enhancement of Learning and Memory in Mice." *Nature* 401 (6748): 63–69.
- Taylor M.A., Abrams R. (1984). "Cognitive Impairment in Schizophrenia." *The American Journal of Psychiatry* 141 (2): 196–201.
- Tetzlaff C., Kolodziejcki C., Markelic I., Wörgötter F. (2012). "Time Scales of Memory, Learning, and Plasticity." *Biological Cybernetics* 106 (11-12): 715–26.
- Tiedtke P.I., Bischoff C., Schmidt W.J. (1990). "MK-801-Induced Stereotypy and Its Antagonism by Neuroleptic Drugs." *Journal of Neural Transmission. General Section* 81 (3): 173–82.
- Tonkiss J., Morris R.G., Rawlins J.N. (1988). "Intra-Ventricular Infusion of the NMDA Antagonist AP5 Impairs Performance on a Non-Spatial Operant DRL Task in the Rat." *Experimental Brain Research* 73 (1): 181–88.
- Tonkiss J., Rawlins J.N. (1991). "The Competitive NMDA Antagonist AP5, but Not the Non-Competitive Antagonist MK801, Induces a Delay-Related Impairment in Spatial Working Memory in Rats." *Experimental Brain Research* 85 (2): 349–58.
- Tsien J.Z., Huerta P.T., Tonegawa S. (1996). "The Essential Role of Hippocampal CA1 NMDA Receptor-Dependent Synaptic Plasticity in Spatial Memory." *Cell* 87 (7): 1327–38.
- Tsien J.Z., Chen D.F., Gerber D., Tom C., Mercer E.H., Anderson D.J., Mayford M., Kandel E.R., Tonegawa S. (1996). "Subregion- and Cell Type-Restricted Gene Knockout in Mouse Brain." *Cell* 87 (7): 1317–26.
- Tulving E. (1984). "Précis of Elements of Episodic Memory." *Behavioral and Brain Sciences* 7 (02): 223–38.
- Tulving E., Markowitsch H.J. (1998). "Episodic and Declarative Memory: Role of the Hippocampus." *Hippocampus* 8 (3): 198–204.
- Vales K., Svoboda J., Benkovicova K., Bubenikova-Valesova V., Stuchlik A. (2010). "The Difference in Effect of mGlu2/3 and mGlu5 Receptor Agonists on Cognitive Impairment Induced by MK-801." *European Journal of Pharmacology* 639 (1-3): 91–98.
- Vardi N., Duvoisin R., Wu G., Sterling P. (2000). "Localization of mGluR6 to Dendrites of ON Bipolar Cells in Primate Retina." *The Journal of Comparative Neurology* 423 (3): 402–12.
- Vargha-Khadem F., Gadian D.G., Watkins K.E., Connelly A., Van Paesschen W., Mishkin M. (1997). "Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory." *Science (New York, N.Y.)* 277 (5324): 376–80.
- Varney M.A., Cosford N.D., Jachec C., Rao S.P., Sacca A., Lin F.F., Bleicher L., Santori E.M., Flor P.J., Allgeier H., Gasparini F., Kuhn R., Hess S.D., Velicelebi G., Johnson E.C. (1999). "SIB-1757 and SIB-1893: Selective, Noncompetitive Antagonists of Metabotropic Glutamate Receptor Type 5." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290 (1): 170–81.
- Vaskovsky A., Lupowitz Z., Erlich S., Pinkas-Kramarski R. (2000). "ErbB-4 Activation Promotes Neurite Outgrowth in PC12 Cells." *Journal of Neurochemistry* 74 (3): 979–87.

- Walker E.F., Savoie T., Davis D. (1994). "Neuromotor Precursors of Schizophrenia." *Schizophrenia Bulletin* 20 (3): 441–51.
- Wang C., McInnis J., Ross-Sanchez M., Shinnick-Gallagher P., Wiley J.L., Johnson K.M. (2001). "Long-Term Behavioral and Neurodegenerative Effects of Perinatal Phencyclidine Administration: Implications for Schizophrenia." *Neuroscience* 107 (4): 535–50.
- Weinberger D.R., Berman K.F., Zec R.F. (1986). "Physiologic Dysfunction of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. I. Regional Cerebral Blood Flow Evidence." *Archives of General Psychiatry* 43 (2): 114–24.
- Whishaw I.Q., Auer R.N. (1989). "Immediate and Long-Lasting Effects of MK-801 on Motor Activity, Spatial Navigation in a Swimming Pool and EEG in the Rat." *Psychopharmacology* 98 (4): 500–507.
- White A.M., Best P.J. (1998). "The Effects of MK-801 on Spatial Working Memory and within-Session Spatial Learning." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 59 (3): 613–17.
- Whitlock J.R., Heynen A.J., Shuler M.G., Bear M.F. (2006). "Learning Induces Long-Term Potentiation in the Hippocampus." *Science (New York, N.Y.)* 313 (5790): 1093–97.
- Willi R., Weinmann O., Winter C., Klein J., Sohr R., Schnell L., Yee B.K., Feldon J., Schwab M.E. (2010). "Constitutive Genetic Deletion of the Growth Regulator Nogo-A Induces Schizophrenia-Related Endophenotypes." *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (2): 556–67.
- Wong E.H., Kemp J.A., Priestley T., Knight A.R., Woodruff G.N., Iversen L.L. (1986). "The Anticonvulsant MK-801 Is a Potent N-Methyl-D-Aspartate Antagonist." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83 (18): 7104–8.
- Zemanova A., Stankova A., Lobellova V., Svoboda J., Vales K., Vlcek K., Kubik S., Fajnerova I, Stuchlik A. (2013). "Visuospatial Working Memory Is Impaired in an Animal Model of Schizophrenia Induced by Acute MK-801: An Effect of Pretraining." *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 106 (May): 117–23.
- Zhang Z.J., Reynolds G.P. (2002). "A Selective Decrease in the Relative Density of Parvalbumin-Immunoreactive Neurons in the Hippocampus in Schizophrenia." *Schizophrenia Research* 55 (1-2): 1–10.